

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
U. E. R. FACULTE DE MEDECINE LYON-NORD

---

Année 1981 - N° 334

EVOLUTION DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCEE.  
DESCRIPTION ET TENTATIVE D'APPROCHE DU PRONOSTIC  
A PROPOS DE 310 MALADES  
TRAITEES AU CENTRE LEON-BERARD.

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 18 Septembre 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Pierre BIRON**

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 24 Janvier 1951

à LYON 6<sup>e</sup>



UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I  
U. E. R. FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-NORD

THÈSE N° 117

ÉVOLUTION DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCÉE.  
DESCRIPTION ET TENTATIVE D'APPROCHE DU PROGNOSTIC

A PROPOS DE 310 MALADES  
TRAITÉS AU CENTRE LYON-BERARD

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

par M. Pierre BIRON

1981

Pierre BIRON

Docteur en Médecine et Lyon

né le 24 Janvier 1951

à LYON 6<sup>e</sup>



UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
U. E. R. FACULTE DE MEDECINE LYON-NORD

---

Année 1981 - N°

EVOLUTION DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCEE.  
DESCRIPTION ET TENTATIVE D'APPROCHE DU PRONOSTIC  
A PROPOS DE 310 MALADES  
TRAITEES AU CENTRE LEON-BERARD.

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I  
et soutenue publiquement le 18 Septembre 1981  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Pierre BIRON**

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 24 Janvier 1951

à LYON 6°

Année 1987 - 1988

EVOLUTION DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCEE  
DESCRIPTION ET TENTATIVE D'APPROCHE DU PROGNOSTIC  
A PROPOS DE 310 MALADES  
TRAITEES AU CENTRE LEON-BERNARD



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 18 Septembre 1987  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre BIRON

né le 10 Mars 1951 à Lyon 8

le 24 Janvier 1987

à LYON 8

## TABEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

|                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| Président de l'Université | Professeur DAVID L.              |
| Premier Vice-Président    | Professeur MORNEX R.             |
| Deuxième Vice-Président   | Mme VARNAT A. (Maître Assistant) |
| Troisième Vice-Président  | Mr DUGNAT M.                     |
| Secrétaire Général        | Mr MARIANI F.                    |

## UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

|                               |                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| MEDECINE ALEXIS CARREL        | Directeur Professeur MORNEX R.                |
| MEDECINE GRANGE BLANCHE       | Directeur Professeur ZECH P.                  |
| MEDECINE LYON SUD             | Directeur Professeur NORMAND J.               |
| MEDECINE LYON NORD            | Directeur Docteur MINAIRE Y.                  |
|                               | Directeur honoraire Professeur BERTOYE A.     |
|                               | Directeur honoraire Professeur GARIN J.P.     |
| BIOLOGIE HUMAINE              | Directeur Professeur REVILLARD J.P.           |
| TECHNIQUES DE READAPTATION    | Directeur Docteur MORGON A.                   |
| SCIENCES PHARMACEUTIQUES      | Directeur Professeur BIZOLLON C.A.            |
| SCIENCES ODONTOLOGIQUES       | Directeur Professeur PARRET J.                |
| INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION |                                               |
| PHYSIQUE ET SPORTIVE          | Directeur M. MILLON A.                        |
| MATHEMATIQUES                 | Directeur Professeur PICARD Ph.               |
| PHYSIQUE                      | Directeur M. DELMAU J.                        |
| CHIMIE ET BIOCHIMIE           | Directeur Mme VARAGNAT A. (Maître Assistant)  |
| SCIENCES DE LA NATURE         | Directeur Professeur LEMOIGNE Y.              |
| SCIENCES PHYSIOLOGIQUES       | Directeur Melle le Professeur WORBE J.F.      |
| INSTITUT UNIVERSITAIRE DE     |                                               |
| TECHNOLOGIE N° 1              | Directeur M. VILLE A.                         |
| INSTITUT UNIVERSITAIRE DE     |                                               |
| TECHNOLOGIE N° 2              | Directeur M. GALLET J. (Directeur INSAM)      |
| OBSERVATOIRE                  | Directeur M. MONNET G. (Astronome adjoint)    |
| PHYSIQUE NUCLEAIRE            | Directeur Professeur GUSAKOW M.               |
| MECANIQUE                     | Directeur Melle le Professeur COMTE-BELLOT G. |



Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur M. MAVER U.E.R. FACULTE LYON Sud

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. BOUVIER U.E.R. FACULTE LYON Sud  
Monsieur le Docteur P. BRYON M.C.A. U.E.R. FACULTE LYON Nord  
Monsieur le Docteur J.P. GERARD M.C.A. U.E.R. FACULTE LYON Sud

Invité : Monsieur le Docteur E. POMMATAU



A Maud

A Yannick

que leur joie de vivre  
l'emporte toujours

A Elisabeth

A Mes Parents

A Mes Grands Parents

A Mes Beaux Parents

A Claire

A François et Martine

A Mes Amis

"Je suis une partie de tout  
comme l'heure est une partie  
du jour"

EPICTETE



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M.MAYER

Il nous a toujours accueilli avec une grande bienveillance, et nous savons l'énergie qu'il nous a consacrée pour nous permettre de travailler au Centre Léon Bérard dans son équipe.

Notre orientation médicale ne nous a pas, durant notre internat, mené vers son service mais nous connaissons ses qualités humaines et sa compétence chirurgicale.

Nous savons l'intérêt qu'il a toujours manifesté pour les malades qui sont le thème de ce travail et nous le remercions d'avoir accepté la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respect.



A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur M.BOUVIER

*Nous avons eu la chance à différents moments de nos études de bénéficier de ses dons d'enseignant et d'apprécier l'humanisme dont il fait preuve vis à vis des malades.*

*Nous tenons à le remercier particulièrement d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très grande reconnaissance et de notre attachement.*



Monsieur Le Docteur P. BRYON

Maître de Conférences Agrégé

Au cours de deux semestres passés dans le Service d'hématologie du pavillon Ebis, nous avons pu apprécier la qualité de son enseignement et sa rigueur scientifique.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.



Monsieur le Docteur J.P. GERARD

Maître de Conférences Agrégé

Nous apprécions son dynamisme et sa vivacité d'esprit.

Nous le remercions pour la gentillesse avec laquelle il a accepté de juger ce travail.

Qu'il soit assuré de notre amicale reconnaissance.



Monsieur le Docteur E. POMMATAU

Son sens thérapeutique et l'étendue de ses connaissances alliés à sa grande pondération nous ont toujours séduit.

Il a bien voulu nous confier ce travail, auquel nous nous sommes particulièrement intéressé, nous espérons ne pas le décevoir.

Au cours d'un semestre d'internat puis tout au long de ce travail il nous a conforté dans notre voie. Nous serons très heureux et honoré de travailler à ses côtés.

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de notre attachement et de notre profonde gratitude.



A nos maîtres dans les hôpitaux :

Durant d'externat :

Monsieur le Professeur GARDE

Il nous a fait découvrir la médecine  
Il a été notre premier patron

Monsieur le Professeur SOUSTELLE

Monsieur le Professeur PONT

Monsieur le Professeur LEJEUNE

Monsieur le Professeur BERTOVE

Durant l'internat :

Monsieur le Professeur DESPIERRE

Monsieur le Professeur LEVRAT

Monsieur le Docteur OLLAGNIER

Monsieur le Professeur BRETTE

Monsieur le Professeur REVOL

Monsieur le Professeur LEJEUNE

Monsieur le Professeur VIALA

Monsieur le Professeur CREYSSEL

Nous sommes reconnaissant de leur enseignement et espérons  
en être digne.



*A tous les Médecins du Centre Léon Bérard et en particulier*

*A Michel CLAVEL*

*Il est à l'origine de notre vocation de cancérologue. C'est à son instigation que nous avons effectué ce travail.*

*Son accueil chaleureux et la confiance qu'il nous témoigne sont une aide inestimable.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre amitié sincère.*

*A A. DUMORTIER et à tout le personnel du Centre Léon Bérard*



*Nous tenons à remercier*

*Monsieur Albert BIRON*

*Monsieur J.P. GAUD*

*pour leur collaboration et le temps qu'ils nous ont consacré.*

*Monsieur COMBOT et le Comité départemental de Saone et Loire  
de la ligue nationale contre le cancer.*



P L A N

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODE

Première partie : LA DESCRIPTION DE LA PHASE AVANCEE

Deuxième partie : LES FACTEURS PRONOSTIQUES

CONCLUSIONS



## INTRODUCTION

Connu depuis la plus haute antiquité, des observations lui sont consacrées dans plusieurs écrits médicaux tels le papyrus médical d'Ebers, le papyrus d'Ewin Smith, le Corpus Hippocratique (MANSFIELD), le cancer du sein symbolise encore aujourd'hui la lutte contre le cancer au sens large du terme.

La connaissance de l'histoire naturelle du cancer du sein s'est enrichie sans cesse : Description clinique à laquelle de nombreux médecins se sont attachés, évolution de la maladie, compréhension de la physiologie pathologique en particulier en ce qui concerne le mode d'extension, et thérapeutique pouvant lui être opposé. Cet enrichissement représente un équilibre dynamique qui provient d'un balancement constant entre la conception de la maladie conditionnant la stratégie thérapeutique et l'évolution des moyens thérapeutiques permettant le traitement le meilleur possible pour une conception donnée.

D'abord considéré comme une maladie locale et traité par cautérisation et ablation, l'importance des récidives locales et des extensions à distance imposent des thérapeutiques plus mutilantes dès le diagnostic. C'est la vision classique du cancer du sein : l'extension de la tumeur est au début localisée à la glande mammaire puis, de façon centrifuge, après plusieurs mois ou années, elle envahit les ganglions satellites et dissémine enfin, par voie sanguine ou de proche en proche, à distance.

Ces concepts d'extension énoncés par Handley sont cristallisés dans la mastectomie radicale de Halsted.

Cependant, un quart des malades ayant un néoplasme du sein limité, sans envahissement ganglionnaire récidive dans les 10 ans suivant la mastectomie, le plus souvent par l'apparition de métastases à distance (FISCHER), même en l'absence de récidive locale (HAAGENSEN).

L'interprétation de ces faits a conduit à la vision récente du cancer du sein qui en fait une maladie rapidement générale sous forme d'une dissémination précoce d'embols néoplasiques présents au moment du diagnostic et du traitement locorégional. Avec la modification de la compréhension de l'histoire de la tumeur naît la notion d'un traitement général, ainsi que le dit IC. Henderson : "Si la plupart des patients qui meurent d'un cancer du sein, meurent du fait de métastases apparues bien avant le diagnostic, la guérison ne sera possible qu'en avançant le moment du diagnostic de plusieurs années, ou



qu'en traitant la majorité, voir tous les malades comme s'ils avaient des métastases à distance au moment du diagnostic".

La croissance tumorale n'est donc pas le seul facteur gouvernant l'évolutivité de la maladie, d'ailleurs, certaines malades peuvent attendre longtemps avant de consulter, sans que leur pronostic soit moins bon que celles traitées rapidement (BLOOM). Ceci aboutit à distinguer plusieurs potentialités du cancer du sein. Lors de sa découverte au stade de petite tumeur, il peut se révéler être :

- très agressif : sa croissance locale est très limitée mais il a métastasé précocement;
- modérément agressif : sa croissance locale est limitée et il métastasera secondairement;
- localement agressif : sa croissance locale est limitée et son pouvoir de dissémination futur est faible (ZELEN).

Aussi a-t-on cherché au cours du XX<sup>e</sup> siècle à déterminer des facteurs permettant de mieux connaître l'évolutivité probable du cancer, toujours dans le but de lui opposer un traitement plus adapté. En premier lieu, ces facteurs pronostiques ont concerné le cancer au stade initial (MYERS). Nous retiendrons parmi eux :

- la taille de la tumeur au moment du diagnostic;
- l'envahissement des ganglions axillaires et surtout leur nombre;
- le potentiel histologique de malignité : Grading de Bloom;
- la présence de récepteurs hormonaux.

Ces critères permettent de mieux définir les malades qui ont un plus grand risque de récurrence, ou plutôt de continuer à évoluer.

Actuellement, de nombreuses études portent aussi sur la détermination de facteurs pronostiques au moment de la survenue de la récurrence, le plus souvent en fonction d'une thérapeutique déterminée. Elles poursuivent deux types d'objectifs :

- Avoir une meilleure idée de l'espérance de vie des malades une fois la récurrence survenue.
- Prévoir la meilleure stratégie thérapeutique à adopter, c'est-à-dire, connaître les critères faisant espérer une réponse à tel traitement plutôt qu'à tel autre, et donc, d'allonger cette espérance de vie par des indications plus précises.

L'étude que nous avons effectuée tente de tracer un portrait des malades en phase métastatique, de suivre leur évolution, afin d'essayer à postériori, de dégager des facteurs pronostiques permettant de distinguer des modalités évolutives différentes.



Deux obstacles apparaissent d'emblée :

- Celui d'un biais au recrutement, puisque de nombreuses malades n'ont pas été traitées pour leur néoplasme initial au CLB, et n'y ont été suivies que secondairement. Ce qui, de plus, diminue le nombre de renseignements disponibles.

- Celui des thérapeutiques pratiquées, car il s'agit d'un travail rétrospectif ne permettant pas de juger de l'efficacité des traitements, les conditions de départ n'étant pas homogènes. Dans ces conditions, il ne nous est pas possible d'évaluer les progrès réellement réalisés grâce aux thérapeutiques modernes, et encore moins de les comparer entre elles. Cependant, ce travail pourrait permettre d'aboutir à l'établissement d'une sorte de "carte ou de profil métastatique" utilisable pour chaque malade dans un but prospectif.

Il représente l'étude de 310 malades traitées au centre Léon Bérard pour un cancer du sein en phase avancée.

Tableau n° 1 TABLEAU DES MALADES INCLUSES DANS LES LISTES INTITULEES : MALADES VUES AU CLB POUR TUMEUR DU SEIN DE 74 à 76

| ANNEE | TOTAL | FICHES COMPLETES | N'AYANT PAS RECIDIVE AV NC 78 | PDV OU DCD AV RECI-DIVE NC | NON TRAITES EN PHASE META. CONSULT. NC | + DE 2 TTTS AV CLB | PAS D'HISTOLOGIE | DOUBLE CANCER | CANCER ≠ ADENO CARCINOME | PATHO. NON MALIGNE | DECES AV 15 JOURS | DIVERS | HOMMES | MANQUANTS |
|-------|-------|------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------------------|--------------------|-------------------|--------|--------|-----------|
| 1     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  |               |                          |                    |                   |        |        |           |
| 9     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 ovai-       | 1 sarc-                  |                    |                   |        |        |           |
| 7     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | re            | come                     |                    |                   |        |        |           |
| 4     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | l mye-        | sur T.                   |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | lome          | Phyllo-                  |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | de            | 1 CMDK                   |                    |                   |        |        |           |
|       | 428   | 102              | 76                            | 49                         | 63                                     | 56                 | 59               | 2             | 2                        | 3                  | 6                 | 1      | 6      | 3         |
| 1     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 méla-       | 1 Méta                   |                    |                   |        |        |           |
| 9     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | nome          | Epider                   |                    |                   |        |        |           |
| 7     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 Kc          | moïde                    |                    |                   |        |        |           |
| 5     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | Sigmoi-       | 1 LMNH                   |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | de            | 1 LMNH                   |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 Esto-       | 1 T.                     |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | mac           | Phyllo-                  |                    |                   |        |        |           |
|       | 461   | 106              | 147                           | 29                         | 62                                     | 53                 | 44               | 3             | 4                        | 1                  | 5                 | 1      | 4      | 2         |
| 1     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 Rectum      |                          |                    |                   |        |        |           |
| 9     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 LMNH        |                          |                    |                   |        |        |           |
| 7     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 Colon       |                          |                    |                   |        |        |           |
| 6     |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 Corps       |                          |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | Thyroïde      |                          |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 rein        |                          |                    |                   |        |        |           |
|       |       |                  |                               |                            |                                        |                    |                  | 1 STEWART     |                          |                    |                   |        |        |           |
|       | 465   | 102              | 150                           | 35                         | 34                                     | 47                 | 74               | 6             |                          | 4                  | 2                 |        | 5      | 6         |
|       | 1354  | 310              | 373                           | 113                        | 159                                    | 156                | 177              | 11            | 6                        | 8                  | 13                | 2      | 15     | 11        |

## M A T E R I E L   E T   M E T H O D E S

Les 310 malades correspondant à notre étude, c'est-à-dire pour lesquelles nous avons établi une fiche informatique, sont des malades ayant été admises et traitées au centre Léon Bérard pour la récurrence d'un néoplasme du sein, qu'il s'agisse d'une récidive locorégionale ou d'une métastase à distance, et quelle que soit la date du traitement initial; ce dernier ayant pu être effectué au centre Léon Bérard ou dans d'autres établissements.

Nous avons inclus les femmes à qui un essai de traitement avait été pratiqué pour leur récurrence avant leur admission au centre, dans la mesure où il était unique, et si nous disposions des documents nous permettant de connaître sa nature exacte et sa durée.

Pour toutes ces malades, la preuve anatomopathologique, ou à défaut une preuve cytologique de l'adenocarcinome devait nécessairement avoir été établie, soit en phase initiale, soit en phase métastatique.

Nous avons considéré les femmes traitées pour la première fois au centre Léon Bérard en 1974, 1975 et 1976.

Nous avons admis que la récurrence ait pu apparaître avant 1974 (sans limite de date si un traitement unique avait été appliqué avant l'entrée au centre Léon Bérard) et jusqu'en 1977 inclus.

Nous avons à notre disposition pour la recherche de ces malades, la liste des femmes porteuses de tumeur du sein vues au centre Léon Bérard dans la période de 1974 à 1976, soit 1354 malades qui se répartissent en différentes sous populations, dont une partie seulement est concernée par l'étude que nous nous proposons d'effectuer en fonction des critères d'entrée définis ci-dessus.

Ces différentes sous populations sont schématisées dans le tableau n°1 et comprennent :

- Les malades correspondant aux critères d'entrée dans l'étude pour lesquelles nous avons établi les fiches informatiques.
- Les malades n'ayant pas récidivé avant le premier janvier 1978.
- Les malades non revues en phase métastatique après traitement de leur néoplasme initial, soit parce que traitées dans d'autres établissements, soit parce que perdues de vue, soit parce que décédées d'autre cause avant la récurrence.



- Les malades ayant ou non récidivé, vues seulement en consultation ou pour un bilan, mais non traitées au centre Léon Bérard.

De même les femmes ayant reçu au centre Léon Bérard une radiothérapie seule, si elle était symptomatique uniquement et que d'autres thérapeutiques étaient effectuées dans d'autres établissements.

- Les malades ayant subi plus de deux traitements avant leur admission au centre Léon Bérard, c'est-à-dire le traitement initial, et n plus d'une thérapeutique en phase avancée.

- Les malades sans preuve anatomopathologique de néoplasme. Examen non pratiqué ou résultat inconnu.

- Les malades ayant une double localisation néoplasique primitive à l'exception des cancers cutanés non mélaniques.

- Les malades adressées pour tumeur du sein dont l'histologie était soit différente d'un adénocarcinome, soit ne montrait pas de malignité.

- Les hommes.

Au total, ne sont pas concernées par notre étude, 664 malades :

- 373 n'ayant pas récidivé avant le 1er janvier 1978.
- 113 perdues de vue ou décédées d'autre cause avant la récurrence.
- 159 non traitées au centre Léon Bérard.
- 8 dont l'histologie n'a pas mis en évidence de malignité.
- 11 dont nous n'avons pu nous procurer les dossiers.

Parmi les malades concernées par notre étude, soit 690, nous avons exclu, en accord avec les critères d'éligibilité, les malades suivantes :

- 156 malades ayant reçu plus de deux traitements avant leur admission au centre Léon Bérard.

- 177 sans preuve anatomopathologique.

- 11 malades porteuses simultanément d'un autre néoplasme que celui du sein.

- 6 malades dont l'histologie ne correspondait pas à un adénocarcinome mammaire.

- 13 malades décédées dans les quinze jours suivant leur entrée et pour lesquelles les renseignements en notre possession étaient insuffisants.

- De plus, deux malades : 1 femme porteuse d'un néoplasme du sein bilatéral à 11 ans d'intervalle et n'ayant pas récidivé ensuite; 1 malade ayant eu en fait, non un néoplasme du sein, mais un néoplasme du corps thyroïde.

- Enfin, 15 malades de sexe masculin. Effectivement, il ne nous a pas paru possible d'étudier les hommes porteurs de néoplasme du sein en phase



métastatique, car 4 hommes seulement correspondaient aux critères d'entrée dans l'étude, ce qui ne permettait aucune exploitation des données. Simplement peut on remarquer que ce chiffre représente 1,3 % de la totalité des malade, ce qui est une proportion habituellement retrouvée (DARGENT-YAP H.Y.)

Ainsi, nous avons été amené à éliminer 380 dossiers, les 310 dossiers restant constituant le matériel de notre travail.



V 94 | C | O | I | O | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |  
1 7 8 11 12 13

REPRO 1 - 11 12-13

DATE DE NAISSANCE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 14-19  
 DATE DE DECOUVERTE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 20-23  
 (mois; année) SEIN  
 DATE DE LA 1ère RECIDIVE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 24-27  
 (mois; année)  
 ETAT DE LA MALADE AU  
 POINT FIXE  
 (V = vivante; D = décédée; ☐ 28  
 P = perdue de vue)  
 DATE SI DECEDEE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 29-34  
 DATE SI PERDUE DE VUE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 35-40

MENOPAUSE (0 = non;  
 1 = naturelle; 2 = artificielle ☐ 41  
 à visée therap.; 3 = sans  
 visée therap.)

DATE (mois, année) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 42-45EXAMENS :

\* RECEPTEURS OESTROG. ☐ 46  
 (0=non fait; 1=positif; 2=négatif)

DOSAGE FAIT EN PHASE INITIALE ☐ 47DOSAGE FAIT EN PHASE AVANCEE ☐ 48

\* LYMPHOC. 1ère FOIS ☐ 49  
 (1= 2.000/mm<sup>3</sup>; 2= 2.000/mm<sup>3</sup>;  
 0 = non trouvé)

\* A.C.E. SERIQUE ☐ 50  
 (0= non recherché; 1= normal;  
 2= élevé)

\* ANAPATH  
 INITIALE ☐ 51  
 AVANCEE ☐ 52

ADENOCARCINOME (0=S.A.I.;  
 1=diff.; 2=moyen<sup>t</sup> diff.; 3=peu diff.;  
 4=wift ou anaplasique )  
 coché 4 en cas de lobulaire

GALACTOPHORIQUE ☐ 53LOBULAIRE ☐ 54DESCRIPTION DES METASTASES :METASTASE UNIQUE ☐ 55

HEPATIQUE (C=certaine;  
 D=douteux; ? =NSP) ☐ ☐ 56

LIMITEE ☐ ☐ 5750% ☐ ☐ 58OSSEUSE

\* OS PERIPHERIQUE SUPERIEUR ☐ 59  
 (C.; D.; ?.)

INFERIEUR ☐ 60

(C.; D.; ?.)

NOTION DE FRACTURE ☐ 61\* BASSIN (C.; D.; ?.) ☐ 62\* COLONNE (C.; D.; ?.) ☐ ☐ 63CERVICALE ☐ ☐ 64DORSALE ☐ ☐ 65LOMBAIRE ☐ ☐ 66SACREE ☐ ☐ 67NOTION DE FRACTURE ☐ ☐ 68\* CAGE THORACIQUE (C.;D.; ?.) ☐ 69\* CRANE (C.; D.; ?.) ☐ ☐ 70\* PROCESSUS ☐ ☐ ☐ 71LYTIQUE ☐ ☐ ☐ 72CONDENSANT ☐ ☐ ☐ 72\* THORACIQUE (C.;D.; ?.) ☐ 14- PARENCHYME (1=unique; M) ☐ ☐ 15PULMONAIRE ☐ ☐ ☐ 16- PERICARDE ☐ ☐ ☐ 17- PLEVRE ☐ ☐ ☐ 17\* ABDOMINALE (C.; D.; ?.) ☐ 18VISCERE ☐ ☐ ☐ 19PERITOINE ☐ ☐ ☐ 20OVAIRE ☐ ☐ ☐ 21SURRENALE ☐ ☐ ☐ 22LYMPHANGITE PELVIENNE ☐ ☐ ☐ 22\* S.N.C. (C.; D.; ?.) ☐ 23INTRACEREBRALE ☐ ☐ ☐ 24

(1= unique; M)

RACHIDIENNE ☐ ☐ ☐ 25MENINGEE ☐ ☐ ☐ 26CHOROIDIENNE ☐ ☐ ☐ 27HYPOPHYSAIRE ☐ ☐ ☐ 27\* RECIDIVE ☐ ☐ 28-29TUMORALE LOCALE ☐ ☐ ☐ 30-31CUTANEE LOCO-REGIONALE ☐ ☐ ☐ 32-33A DISTANCE ☐ ☐ ☐ 34-35\* ATTEINTE GGL ☐ ☐ 36-37LOCO-REGIONALE ☐ ☐ ☐ 36-37A DISTANCE ☐ ☐ ☐ 36-37

-1ère colonne : 1 = unique

2 = multiple

-2ème colonne : 0 = zone non irradiée

1 = zone irradiée

2 = N.S.P.

\* ATTEINTE DU SEIN CONTROLATERAL ☐ 38TTT INITIAL (TO)\* CHIRURGIE (1=première; 2=complément.) ☐ 39DATE (mois, année) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 40-43TUMORECTOMIE ☐ ☐ ☐ ☐ 44MASTECTOMIE ☐ ☐ ☐ ☐ 45CURAGE AXILLAIRE ☐ ☐ ☐ ☐ 46CURAGE MAMMAIRE INTERNE ☐ ☐ ☐ ☐ 47\* RADIOTHERAPIE (1; 2) ☐ ☐ 48DATE si 1 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 49-52\* CHIMIOOTHERAPIE (1; 2) ☐ ☐ 53DATE si 1 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 54-57\* HORMONOTHERAPIE (1;2) ☐ ☐ 58MEDICALE ☐ ☐ ☐ ☐ 59CHIRURGICALE (castration) ☐ ☐ ☐ ☐ 60DATE si 1 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 61-64TTT DES METASTASES UNIQUES :CHIRURGIE ☐ ☐ ☐ ☐ 65RADIOTHERAPIE ☐ ☐ ☐ ☐ 66CHIMIOOTHERAPIE ☐ ☐ ☐ ☐ 67HORMONOTHERAPIE ☐ ☐ ☐ ☐ 68A VISEE CURATRICE ☐ ☐ ☐ ☐ 69AUTRE ☐ ☐ ☐ ☐ 70

Figure n° 1' V 94 - ETUDE DES CANCERS DU SEIN EN PHASE AVANCEE

REPRO 1 - 11 ☐ ☐ ☐ 12 - 13

TTT des METASTASES MULTIPLES :

- DATE de TTT de la Ière METASTASE (T1)

☐ ☐ ☐ ☐ 14 - 17

\* RADIOTHERAPIE (1, 2)

☐ 18

\* CHIRURGIE (1, 2)

☐ 19

\* CHIMIOOTHERAPIE (1, 2)

☐ 20

\* HORMONOTHERAPIE (1, 2)

☐ 21

MEDICALE

☐ 22

CHIRURGICALE

☐ 23

RESULTAT (1 = Rémission complète; 2 = incomplète; 3 = échec)

24

- DATE de CHANGEMENT ou REPRISE du TTT (T 2)

☐ ☐ ☐ ☐ 25 - 28

\* RADIOTHERAPIE (1, 2)

☐ 29

\* CHIRURGIE (1, 2)

☐ 30

\* CHIMIOOTHERAPIE (1, 2)

☐ 31

\* HORMONOTHERAPIE (1, 2)

☐ 32

MEDICALE

☐ 33

CHIRURGICALE

☐ 34

RESULTAT (1 = Rémission complète; 2 = incomplète; 3 = échec)

☐ 35

A.C.E. (0 = non recherché; 1 = normal; 2 = élevé)

☐ 36

- DATE de CHANGEMENT de TTT (T 3)

☐ ☐ ☐ ☐ 37 - 40

A.C.E. (0 = non recherché; 1 = normal; 2 = élevé)

☐ 41

EVOLUTION DES METASTASES :

N.B. : pour chacune de ces localisations  
on enregistrera la date de la Ière  
apparition de la métastase.

HEPATIQUE

☐ ☐ ☐ ☐ 42 - 45

OS

☐ ☐ ☐ ☐ 46 - 49

ABDOMEN

☐ ☐ ☐ ☐ 50 - 53

S.N.C.

☐ ☐ ☐ ☐ 54 - 57

CUTANE

☐ ☐ ☐ ☐ 58 - 61

RECIDIVE GGL

☐ ☐ ☐ ☐ 62 - 65

POUMONS

☐ ☐ ☐ ☐ 66 - 69

BILATERALITE

☐ ☐ ☐ ☐ 70 - 73

COMMENTAIRES :

Les données, concernant chaque malade, ont été collectées sur une fiche afin de permettre leur traitement informatique. Cf Figures 1 et 1'. Cette fiche comprend 4 parties.

I. Les dates des moments déterminants de la maladie.

II. La description du traitement initial quand il a été effectué.

III. La description de la phase métastatique au moment de la récurrence et les éléments pouvant être importants pour l'évolution (status ménopausique, récepteurs d'oestrogène .....).

IV. La description de l'évolution et des traitements de la phase métastatique ainsi que l'étendue de la dissémination au moment du décès.

## I. LES DATES :

1. La date de naissance.

2. La date de la découverte de la tumeur initiale déterminée soit par la femme elle-même lorsque cela était possible, soit par le médecin lors de la consultation, soit enfin par la date du traitement initial si les autres n'étaient pas connues.

3. La date de la première récurrence mise en évidence par le médecin (date de la consultation), c'est-à-dire par un signe objectif et non seulement par l'apparition du symptôme (UICC HAYWARD).

4. La date enfin du décès ou de la dernière consultation si la femme est perdue de vue. Si elle est toujours vivante, l'étude a été arrêtée au 31 Mars 1981. Il n'y a pas la date correspondante.

## II. LA DESCRIPTION DU TRAITEMENT DE LA PHASE INITIALE (et la date de sa réalisation)

Elle comprend une caractérisation pour chaque geste thérapeutique majeur : chirurgie subdivisée en tumorectomie, mastectomie, curage axillaire et mammaire interne; Radiothérapie; Chimiothérapie; Hormonothérapie elle aussi subdivisée en médicale et chirurgicale.

Pour cette dernière lorsqu'une castration radiothérapique a été pratiquée, nous



avons coché par convention la case : chirurgicale.

Nous avons noté quels étaient : le traitement premier et les traitements complémentaires. Nous avons mentionné la date du premier traitement uniquement.

### III. LA DESCRIPTION DE LA PHASE METASTATIQUE

1. La date de la ménopause et les conditions de sa survenue naturelle, artificielle à visée thérapeutique ou non. Lorsqu'elle n'était pas connue nous avons admis que les femmes étaient ménopausées à 55 ans. Cela permet de classer les femmes selon le système de l'UICC en : préménopause lorsque les dernières règles datent de moins d'un an, post ménopause récente quand les dernières règles datent de un à cinq ans, post ménopause ancienne lorsque les dernières règles datent de plus de cinq ans. Si une hystérectomie a été pratiquée avec conservation d'au moins un ovaire, les malades sont considérées comme préménopausiques si elles ont moins de 50 ans et comme post ménopausiques si elles ont plus de 55 ans. Les femmes ayant eu une ménopause artificielle sont considérées à part.

2. La détermination du nombre absolu des lymphocytes dans le sang périphérique au moment de la récurrence considéré comme un reflet de l'état immunitaire des malades. Le seuil est fixé à 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>.

3. Le taux d'antigène carcinoembryonnaire dans le sang périphérique établi au centre Léon Bérard dans le laboratoire du Professeur LAHNECHE par la méthode Radio immuno C.I.S. dont le seuil de normalité est de 20 µg/l. Dosage effectué au centre Léon Bérard depuis 1976. Nous avons essayé de suivre l'évolution du taux tout au long de l'évolution métastatique.

Pour cela nous avons noté, soit s'il n'était pas recherché, soit son taux normal ou élevé. Cette recherche ayant été effectuée :

- au moment de la première récurrence,
- au moment du premier et du deuxième changement de traitement de la phase métastatique.

4. Les données histopathologiques ont pu être recherchées soit sur la tumeur initiale, soit sur un prélèvement en phase métastatique. Nous avons distingué les deux formes d'adénocarcinomes mammaires invasifs :

- les carcinomes lobulaires infiltrants,
- les carcinomes galactophoriques invasifs.



Pour ces derniers qui représentent la majorité, nous avons aussi tenu compte de la différenciation cellulaire quand cette donnée nous était connue :

- Adénocarcinome bien différencié (1)
- Adénocarcinome moyennement différencié (2)
- Adénocarcinome peu différencié ou atypique (3)
- Adénocarcinome indifférencié ou anaplasique (4)
- Adénocarcinome sans autre indication (S.A.I.) (0)

La difficulté réside, hormis pour les examens pratiqués au centre Léon Bérard, dans l'hétérogénéité des examinateurs, et la longue période sur laquelle se sont échelonnés ces prélèvements. En particulier la classification de Scarff et Bloom n'a pu être prise en compte.

Par convention nous avons codé (4) en cas de lobulaire.

5. Le taux des récepteurs d'oestrogène dans la tumeur, que cette recherche ait été pratiquée sur la tumeur initiale ou sur un prélèvement en phase métastatique. Quand ce dosage a pu être réalisé, il a toujours été effectué dans le laboratoire de Madame le Docteur SAEZ. Il concerne uniquement les récepteurs cytosoliques libres pour l'oestradiol déterminés par une technique au charbon (SAEZ 1978) dont le seuil de positivité est de 3,5 femtomole/mg de protéines. Pour la période concernée l'étude des récepteurs de progestérone n'était pas effectuée de façon systématique.

6. Il ne nous a pas été possible d'utiliser, du fait de l'absence de ces données dans de nombreux dossiers en raison du recrutement, deux autres ordres de critères :

. La classification TNM, facteur nous l'avons vu intervenant dans le pronostic de la phase initiale.

- La taille de la tumeur et la présence de ganglions,
- l'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis.

. L'état général des malades, l'indice de Karnofsky, ou l'amaigrissement, pourtant souvent retenu comme facteur pronostique de la phase avancée.

#### 7. La description proprement dite des métastases

Il s'agit de la localisation de la récurrence néoplasique. Une possibilité a été réservée en cas de récurrence unique.

a) Les différents sites métastatiques sont :

\* Le Foie. Une quantification approximative a été choisie : Nous



avons admis que plus de 50 % du parenchyme hépatique était envahi lorsque existait une défaillance clinique accompagnée de signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, de cholestase ou de cytolysse. Dans les autres cas, l'envahissement a été considéré comme limité.

\* Les Os subdivisés en secteurs permettant d'avoir une idée plus précise quant à la diffusion métastatique = 1 seul segment osseux atteint. Ostéose limitée : 2 ou 3 segments osseux. Ostéose diffuse plus de 3 segments atteints. Nous avons mentionné la forme lytique ou condensante, et mixte si les 2 sont cochées en même temps. Nous n'avons pas pu tenir compte de l'hypercalcémie, bien que nous l'ayons retrouvée à plusieurs reprises.

\* Le Thorax subdivisé en atteinte pulmonaire parenchymateuse, pleurale et péricardique.

\* L'Abdomen comprenant les viscères (hormis le foie étudié à part), le péritoine, les ovaires et les surrénales. Une seule lymphangite pelvienne a été constatée d'emblée.

\* Le Système nerveux central dont les localisations constatées d'emblée ont été surtout intracérébrales hémisphériques, ou cérébelleuses et du tronc.

\* La Récidive tumorale après traitement initial conservateur : Tumoréctomie radiothérapie.... Cette localisation n'a pas été retenue pour les femmes vues en phase métastatique sans qu'ait été pratiqué de traitement initial; Nous avons considéré qu'elle représentait le néoplasme primitif

\* Les Récidives cutanées, cadre dans lequel sont intégrées les atteintes dermiques, hypodermiques et du tissu conjonctif. On a divisé ces récurrences en atteintes loco régionales et à distance, les limites étant :

- la ligne médiane,
- la clavicule,
- la ligne axillaire postérieure,
- le rebord costal inférieur.

Lorsque les femmes étaient vues en phase métastatique sans traitement initial, l'atteinte cutanée (peau d'orange et/ou ulcération) a été considérée comme métastatique.

\* Les Récidives ganglionnaires ont aussi été subdivisées en atteinte loco régionale et à distance, cette dernière commençant dès que le ganglion sus claviculaire homolatéral était envahi. Les ganglions médiastinaux étant comptés bien sûr à distance. Lorsque les malades étaient vues en phase métastatique sans traitement initial, l'atteinte loco régionale axillaire a été considérée dans tous les cas comme métastatique.



De plus, pour les récurrences cutanées et ganglionnaires, quand cela était possible, nous avons séparé les récurrences en zone irradiée ou non.

L'atteinte du sein controlatéral pose un problème nosologique afin de déterminer s'il s'agit réellement d'une métastase, d'une manifestation de la plurifocalité du cancer sein "maladie générale", ou bien s'il s'agit d'un deuxième néoplasme "primitif". Arbitrairement nous avons considéré que si l'atteinte de l'autre sein intervenait dans les cinq ans suivant le diagnostic du premier néoplasme elle était plus souvent métastatique et qu'au-delà de cinq ans il s'agissait plus probablement d'un autre néoplasme primitif. Nous avons éliminé ces cas lorsque cette deuxième tumeur survenait de façon isolée.

Effectivement le risque d'apparition d'un deuxième cancer est de 4 à 5 fois supérieur chez les femmes qui ont eu un premier cancer du sein (RYAN).

Le délai d'apparition moyen de ce deuxième cancer est de 10 ans (HAAGENSEN).



### b) Les critères d'envahissement

Les critères d'envahissement des différents sites métastatiques sont résumés dans le tableau n° 2.

Pour chaque site nous pouvions savoir si une métastase était certaine, douteuse ou seulement soupçonnée selon l'importance des renseignements qui permettaient de poser ce diagnostic. Selon le site métastatique nous avons tenu compte des différents critères décrits dans ce tableau (n° 2).

#### METASTASES HEPATIQUES

Les signes de certitude sont représentés par une preuve anatomopathologique ou cytologique, une découverte opératoire (palpation directe) ou bien par l'association de 3 des autres critères : clinique, biologique, scintigraphie; Clinique, biologie, évolution; Clinique, scintigraphie, évolution; Biologie, scintigraphie, évolution.

Le doute persiste si n'existent que des signes de présomption à la scintigraphie, ou bien si 2 des autres critères sont retrouvés.

Nous avons considéré comme suspect de métastase l'existence d'un signe biologique ou clinique isolé ou l'augmentation de l'ACE sans autre explication.

#### METASTASES OSSEUSES

Les signes de certitude sont, outre une preuve anatomopathologique ou cytologique, la présence de 2 au moins des critères d'envahissement.

La présence d'un seul faisant considérer la métastase comme douteuse.

#### METASTASES THORACIQUES

Les signes de certitude sont, outre la preuve anatomopathologique ou cytologique, la présence d'un "lacher de ballon" ou la présence d'une image, parenchymateuse ou pleurale, unique mais correspondant à l'évolution indiquée dans le tableau.

La métastase est considérée comme douteuse si n'existe qu'un seul critère radiologique, accompagné ou non de signe clinique.

La présence d'un signe clinique isolé ne permettant que soupçon.

| Critères             | Foie                                                                                                                                                                                           | Os                                                                                                    | Poumon                                                                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinique             | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Défaillance ic-téro ascitique</li> <li>. Hépatomégalie</li> <li>. Aspect maronné</li> <li>. Découverte par palpation directe. Intervention</li> </ul> | Douleurs osseuses<br>Fracture spontanée                                                               | Dyspnée<br>Point de côté<br>Cyanose<br>Hémoptysie<br>Toux                                                                     |
| Scintigraphie        | Aspect hétérogène ou lacunaire                                                                                                                                                                 | Foyers d'hyperfixation                                                                                |                                                                                                                               |
| Radiologie           |                                                                                                                                                                                                | Zones lytiques<br>Zones condensées<br>Ostéose mixte<br>Fracture                                       | Image ronde unique<br>Lacher de ballons<br>Trouble de ventilation<br>Epanchement pleural                                      |
| Anapath<br>Cytologie | Biopsie chirurgicale<br>Biopsie laparoscopique                                                                                                                                                 | Biopsie médullaire<br>Biopsie osseuse<br>Myélogramme                                                  | Biopsie fibroscopique ou chirurgicale<br>Cytologie + par brossage fibro ou ponction plèvre                                    |
| Biologie             | Cholestase :<br>↑ $\gamma$ GT. PA<br>↑ Bilirubine<br>Cytolyse :<br>↑ Transa<br>Ins. Hépatocellulaire<br>↓ Proth,<br>↓ Albumine<br>↑ Amoniémie<br>ACE ↑ sans explication                        | Hyper calcémie<br>↑ des phosphatases alcalines                                                        | ↑ de l'ACE dans le liquide pleural                                                                                            |
| Evolution            | Aggravation malgré le traitement sans autre cause trouvée<br>Amélioration sous traitement puis reprise évolutive                                                                               | Persistance ou aggravation sous traitement<br>Condensation de zone lytique sous l'effet du traitement | Persistance ou aggravation malgré le traitement sans autre explication<br>Amélioration sous traitement puis reprise évolutive |

# DIFFERENTS SITES METASTATIQUES

| Abdomen                                                                                                      | S N C                                                                                                         | Cutanée et ganglionnaire                                                                  | Sein controlatéral                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Constatations opératoires<br>Ascite                                                                          | Signes d'HIC<br>Signes de localisation en foyers hémisphériques ou autre                                      | Nodule de perméation, placards indurés<br>Lymphangite adénopathies cliniquement tumorales | Aspect de tumeur du sein<br>Infiltration<br>Perméation depuis l'autre sein |
|                                                                                                              | Foyers d'hyperfixation                                                                                        |                                                                                           |                                                                            |
| Signes tumoraux à des examens radiologiques avec produits de contraste<br>- Transits digestifs<br>- Artério. | Signes tumoraux à des examens spécialisés :<br>- Scanner<br>- Encephalographie<br>- Artério<br>- Myélographie |                                                                                           | Aspect tumoral à la mammographie                                           |
| Biopsie chirurgicale ou laparoscopique<br>Cytologie positive dans l'ascite                                   | Constataction chirurgicale<br>Cytologie positive dans le LCR                                                  | Biopsie chirurgicale<br>Cytologie positive à la ponction                                  | Biopsie chirurgicale<br>Cytologie positive à la ponction                   |
| ↑ de l'ACE dans le liquide d'Ascite                                                                          | ↑ de l'ACE dans le liquide céphalo rachidien                                                                  |                                                                                           |                                                                            |
| Idem                                                                                                         | Idem                                                                                                          | Idem                                                                                      | Idem                                                                       |



### METASTASES ABDOMINALES

Les critères opératoires et anatomopathologiques équivalent à la certitude. Pour les atteintes péritonéales avec ascite la découverte de la malignité à la cytologie est aussi considérée comme une certitude.

### METASTASES SYSTEME NERVEUX CENTRAL

*Intracérébrales* : la présomption repose sur les signes cliniques de localisation et d'hypertension intra crânienne. Ce sont l'artériographie et surtout la scintigraphie ou le scanner qui font la preuve de l'envahissement.

*Rachidiennes* : les signes cliniques de compression médullaire sont une présomption. La certitude repose sur les examens radiologiques telle la myélographie, ou sur les données de l'intervention pour la métastase.

*Méningées* : Présomption sur les signes cliniques. La certitude demande la présence de cellules malignes, ou d'ACE dans le liquide céphalorachidien.

*Choroïdiennes et hypophysaires* sont des découvertes soit de FO, soit anatomopathologiques. Elles sont donc toujours certaines dans ce dernier cas.

### METASTASES CUTANÉES et GANGLIONNAIRES

L'aspect clinique peut à lui seul permettre la certitude de même bien sûr que les constatations anatomiques ou cytologiques.

ATTEINTE DU SEIN CONTROLATERAL. Elle peut être certaine cliniquement mais aussi seulement soupçonnée sur le plan clinique et prouvée alors par mastographie, thermographie, cytologie ou anatomopathologie.

## IV. LA DESCRIPTION DE L'EVOLUTION ET DES TRAITEMENTS DE LA PHASE METASTATIQUE

Pour tenter d'appréhender les modalités d'évolution et d'extension du néoplasme du sein en phase métastatique, sur la dernière partie de la fiche nous avons regroupé trois sortes de renseignements :

1. Les notions concernant les orientations thérapeutiques,



soit en cas de métastase unique, soit en cas de métastases multiples, représentant la stratégie utilisée pour chaque malade et schématisées en :

Radiothérapie

Chirurgie

Chimiothérapie

Hormonothérapie médicale et chirurgicale

chaque groupe étant situé chronologiquement par rapport aux autres en primitif ou secondaire.

2. Afin de trouver des points de repère dans l'évolution de cette phase métastatique nous avons mentionné les dates des changements de thérapeutique correspondant soit à un épuisement de son effet, soit à une poursuite de l'évolution malgré cette thérapeutique. Nous avons éliminé les arrêts thérapeutiques en cas d'amélioration ou les changements pour toxicité. Nous avons donc noté : la date du début de traitement de la phase de récurrence; la date du premier et du deuxième changement de traitement. Ces dates permettent de déterminer outre l'intervalle libre, une ou peut-être deux durées de rémission métastatique. Pour cela il nous a fallu estimer les résultats des différents traitements. Nous les avons classés de la façon suivante :

\* Rémission complète en cas de régression complète de toutes les cibles tant clinique que para clinique.

\* Rémission incomplète en cas d'amélioration objective quelle qu'elle soit, ou de stabilisation des lésions. Ce groupe est plus vaste que la définition de la rémission incomplète classique. Elle comprend notamment tous les malades stabilisés dont le traitement n'a pas été modifié.

\* Echec en cas de progression des lésions. Lorsque nous nous sommes trouvés en présence d'une évolution dissociée : stabilisation de certains sites métastatiques et progression au niveau d'autres, nous l'avons interprétée comme une rémission incomplète si les cliniciens n'avaient pas jugé nécessaire un changement thérapeutique, et comme un échec quand le traitement a été modifié.

Les résultats étant toujours évalués au moment du maximum d'efficacité des traitements entrepris.

3. Enfin nous avons noté les dates d'apparition de chaque site métastatique ce qui permet de connaître de façon plus précise, d'abord la chronologie d'apparition des métastases afin de mieux cerner la "marche" métastatique du néoplasme du sein, ensuite d'avoir au moment du décès ou de la dernière consultation, une idée de la dissémination de la maladie. Lorsqu'une vérification anatomique post mortem a été pratiquée, la diffusion métastatique



a été notée à la date du décès.

### METHODE STATISTIQUES

Le recueil des informations a été effectué sur une fiche dont le modèle est reproduit sur les figures 1 et 1'.

Le traitement informatique a été réalisé avec la coopération du service informatique des Hospices Civils de LYON : Ordinateur IRIS 60 CII HONEWELL BULL. Les calculs ont été effectués par le LOGICIEL SOS (sélection et opération statistique).

Les courbes de survies ont été réalisées en méthode actuarielle de type KAPLAN et MEÏER (SCHWARTZ).

La comparaison de taux de survie a été quelque fois utilisée, mais nous avons surtout effectué des comparaisons globales des courbes de survie. Nous avons alors utilisé le test du log rank.

Nous avons séparé les résultats de notre travail en deux parties que nous allons aborder maintenant :

- la description de la phase métastatique et son évolution,
- l'étude des éléments intervenant dans cette évolution : c'est-à-dire la recherche de facteurs pronostiques.



DESCRIPTION

DE LA

PHASE AVANCÉE



## I N T R O D U C T I O N

Ce chapitre comprend d'abord la description des malades que nous avons étudiés, en particulier les renseignements que nous possédions quant à leur cancer initial.

Puis nous avons envisagé les métastases : description site par site puis du processus de dissémination de la maladie.

Ensuite nous avons intégré les notions concernant les facteurs associés à cette phase, facteurs liés à l'hôte et facteurs liés à la tumeur elle-même. Enfin nous avons établi la chronologie de l'histoire du cancer du sein afin de situer la phase métastatique et d'en étudier l'évolution, par l'étude de la survie en phase métastatique.



## LES MALADES

### I. LES MALADES

Notre étude s'est intéressée finalement à 310 malades. Leur néoplasme initial a été découvert entre le mois de Juin 1954 pour la plus ancienne observation et le mois de Novembre 1976 pour la plus récente. La première récurrence s'est produite quant à elle entre le mois de Juin 1968 et le mois de Novembre 1977. Cela représente une période de 9 ans, ce qui est relativement long et a pour corollaire une grande disparité tant sur le plan des investigations complémentaires effectuées pour permettre non seulement le diagnostic mais surtout le bilan d'extension de la maladie, que sur le plan de leur traitement puisque des malades ont pu bénéficier de nouvelles armes thérapeutiques telles que le Tamoxifène et l'Adriamycine, alors que d'autres n'en n'ont pas bénéficié. Il en est de même des traitements chirurgicaux et radiothérapeutiques qui de plus n'ont, loin de là, pas tous été pratiqués au Centre Léon Bérard.

A la fin de l'étude c'est-à-dire le 31 Mars 1981 (cette date correspond au point fixe pour le calcul statistique) les malades sont distribués ainsi :

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 43 malades vivantes      | : 13,87 % soit 14 % environ |
| 263 malades décédées     | : 84,83 % soit 85 % environ |
| 4 malades perdues de vue | : 1,29 % soit 1 % environ   |

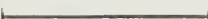
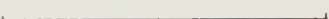
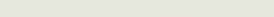
Le nombre de malades dont l'histoire n'est pas connue complètement est en fait un peu plus important, mais la demande systématique de nouvelles des malades à la mairie du lieu de naissance effectuée par le Centre Léon Bérard nous a permis de connaître les dates des décès et de garder l'information concernant ces malades.

De plus, le fait que 85 % de la population représentant nos malades soit décédée permet d'une part d'obtenir le maximum de renseignements sur l'évolution de la maladie puisque l'histoire est alors connue complètement, et d'autre part permet une précision plus grande des calculs, même s'ils sont effectués, pour l'étude des survies en particulier, par méthode actuarielle. Le suivi minimum est de 3 ans et 4 mois puisque la dernière malade étudiée a récidivé en Novembre 1977.



## II. L'AGE

Au moment de la récurrence les malades étaient âgées de 27 à 85 ans. L'âge moyen est de 54 ans et demi avec un âge moyen de 56,3 ans pour les femmes vivantes à la fin de l'étude et de 54,3 ans pour les malades décédées. Il n'y a pas de différence entre les deux. La distribution est la suivante :

| <u>Tranche d'âge</u> | <u>Nombre de malades</u> | <u>Histogramme</u>                                                                | <u>%</u> |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| < 40 ans             | 41                       |  | 13,23    |
| 40 - 50 ans          | 59                       |  | 19,03    |
| 50 - 60 ans          | 109                      |  | 35,16    |
| 60 - 70 ans          | 70                       |  | 22,58    |
| 70 - 80 ans          | 27                       |  | 8,71     |
| > 80 ans             | 4                        |  | 1,29     |

Le pic de fréquence se situe entre 50 et 60 ans et la répartition de la population est régulière.

Le pic de fréquence du cancer du sein déterminé par HAAGENSEN sur 6000 patientes est situé entre 45 et 55 ans. Les données que nous observons semblent montrer un décalage d'environ 5 ans. Il est possible que cela soit dû au fait que nos malades sont au stade de phase avancée, mais sur les 800 malades de DI PIETRO étudiées elles aussi au moment de la récurrence, il y a autant de malades de moins de 50 ans que plus âgées.

Bien que la distribution de ces 800 patientes ne soit pas connue, elle semble donc plus proche de celle d'HAAGENSEN que celle de notre étude où les deux tiers des malades ont plus de 50 ans. Enfin dans l'étude de RATZKONWSKI portant sur 338 cas, le pic de fréquence est lui aussi décalé avec un maximum entre 40 et 50 ans.

## III. LE CANCER INITIAL

Le cancer du sein initialement concernait :

le sein gauche chez 162 malades, soit  $\approx 52,5 \%$

le sein droit chez 147 malades, soit  $\approx 47,5 \%$

les 2 seins d'emblée chez 1 malade.

Nous retrouvons ici la fréquence plus nette du cancer au niveau du sein gauche. Cette différence est admise par de nombreux auteurs (HARNETT - GARFINKEL - HAAGENSEN) ainsi que la faible proportion de cancer bilatéraux d'emblée 11 sur 2973 étudiés par HAAGENSEN.



Rappelons que nous n'avions pas en notre possession pour les malades vues en phase métastatique pour la première fois au Centre Léon Bérard, c'est-à-dire traitées hors de cet établissement avant la phase avancée, les précisions concernant le stade clinique et l'envahissement ganglionnaire.

Lorsqu'un traitement a été réalisé à la phase initiale du cancer, il s'agit :

1. D'un traitement chirurgical chez 237 malades (76,45 %). Cette chirurgie a constitué le traitement premier dans 69 % des cas c'est-à-dire 214 malades, et secondaire dans 7,4 % des cas c'est-à-dire 23 malades.

L'acte chirurgical a comporté :

- . une tumorectomie chez 21 malades (6,74 %),

- . une mastectomie totale chez 217 malades (70 %) accompagnée d'un curage axillaire 209 fois (67,41 %) et d'un curage mammaire interne 9 fois (2,90 %) seulement, toujours effectué au Centre Léon Bérard.

2. D'une radiothérapie utilisée chez 204 malades (65,80 %), 179 fois (57,74 %) il s'agissait d'un complément à l'acte chirurgical et 25 fois (8,06 %) il s'agissait d'une thérapeutique utilisée de première intention soit sur des néoplasmes d'aspect inflammatoire, soit sur des néoplasmes volumineux excluant un acte chirurgical. Dans la plupart des cas il ne nous a pas été possible de connaître le type exact et les doses utilisées concernant cette radiothérapie car elle a été rarement pratiquée au Centre Léon Bérard et la période incluse est assez vaste.

3. D'une chimiothérapie employée dans 44 cas (14,2 %) dont :

- 34 (11 %) à titre complémentaire : le plus souvent il s'agit de Thiotepe\* donné au décours de l'intervention ou pendant quelques temps. Très rarement a été réalisé une chimiothérapie adjuvante longue et importante, au sens ou on l'entend aujourd'hui.

- 10 fois (3,22 %) de première intention.

4. Enfin d'une hormonothérapie opposée au néoplasme initial de 88 malades (28,4 %) :

- 74 fois (23,87 %) en tant que complément d'une autre thérapeutique.

- 14 fois (4,5 %) comme thérapeutique initiale mais toujours associée à une autre.

Cette hormonothérapie a compris 73 castrations (23,54 %) chirurgicales ou radiothérapique et 24 (7,74 %) traitements médicaux androgéniques ou progestatifs.



Au total un traitement de la phase initiale a été pratiqué chez 248 malades (80 %) dont 237 ablations de la tumeur et 32 traitements conservateurs (21 tumorectomies et 11 malades n'ayant pas eu de chirurgie d'exérèse). Il faut noter que les cancers d'allure inflammatoire sont compris dans ces malades ayant eu un traitement conservateur, mais nous n'en connaissons pas le nombre exact.

Chez 62 malades (20 %) aucun traitement n'a pu être pratiqué en phase initiale; ces femmes représentent deux populations différentes :

- Des malades vues en phase métastatique d'emblée et ne connaissant pas antérieurement leur néoplasme, elles sont au nombre de 17 ( $\approx 6$  %). RATZKOWSKI et HOCHMAN dans une étude de 338 cas effectuée sur des femmes suivies entre 1934 et 1956 en trouvent 33, soit près de 10 %.

- Des malades ayant négligé leur tumeur initiale et traitées seulement lorsque le cancer est déjà en phase avancée, elles sont au nombre de 45 (14,5 %). RATZKOWSKI dans la même étude en note 29 (8,6 %) : "qui ne furent pas opérées pour diverses raisons".

Il est remarquable de constater que la proportion de malades non traitées initialement montre une certaine stabilité entre ces deux études pourtant éloignées d'une trentaine d'années.



## LES METASTASES

### I. LES METASTASES VISCERALES

#### 1. LES METASTASES HEPATIQUES

Elles sont initialement au nombre de 54, soit 18,4 % de l'ensemble des malades. 3 sont vivantes à la fin de l'étude, 51 sont décédées au cours de l'évolution. En fait il y en a 57 :

- 47 (82,4 %) déterminées avec certitude
- 7 (12,3 %) douteuses
- 3 (5,26 %) soupçonnées seulement

Nous avons éliminé ces 3 dernières pour la suite du travail. Sur les 54 restantes, 10 malades ont des métastases envahissant plus de la moitié du parenchyme hépatique (18,5 %) provoquant une profonde défaillance clinique. 44 malade (81,5 %) ont des métases plus limitées.

Elles sont réparties ainsi :

- . 6 sont isolées : 1,9 % de toutes les malades  
11,1 % des atteintes hépatiques

. 15 sont associées avec un autre site métastatique (27,8 % des atteintes hépatiques) 6 le sont avec une localisation osseuse, 4 avec une atteinte intrathoracique, 2 avec une atteinte viscérale et 3 avec une réciproque loco régionale.

. 33 sont associées avec deux autres sites au moins : soit 61,1 % des atteintes hépatiques.

A la fin de l'évolution le nombre de malades porteuses de métastases hépatiques est de 151, soit 48,7 % des malades.

#### 2. LES METASTASES INTRATHORACIQUES : PULMONAIRES, PLEURALES ET PERICARDIQUES

Elles sont au nombre de 85 (27,4 %). 4 malades sont vivantes à la fin de l'étude alors que 81 sont décédées (95,3 %). 89 % sont de diagnostics certains et 11 % de diagnostics douteux.

. Le parenchyme pulmonaire est atteint chez 60 patientes (19,3 %) : 6 fois il s'agit d'une métastase unique et 54 fois il s'agit d'un lacher de ballon ou d'une lymphangite.



. La plèvre est le siège d'un épanchement métastatique chez 50 malades (16,12 %).

33 malades ont une atteinte du parenchyme pulmonaire isolée, 23 ont une atteinte pleurale isolée, tandis que 27 ont un envahissement combiné des poumons et de la plèvre.

. Le péricarde est envahi, entraînant un tableau de péricardite dès le début de l'évolution chez 4 malades (1,30 %) 2 de façon isolée et 2 en association avec une atteinte pleurale.

Par rapport aux autres sites, la répartition est la suivante :  
14 malades ont une atteinte intrathoracique isolée :

- 4,5 % de l'effectif total
- 16,5 % des atteintes intrathoraciques.

Chez 16 malades il existe un autre site : (18,8 %) 4 avec une métastase hépatique, 5 avec une atteinte osseuse, 1 avec une localisation cérébrale, 5 avec une récurrence ganglionnaire et 1 avec l'atteinte du sein controlatéral. 55 sont associées avec deux autres sites au moins, soit 64,7 % des atteintes intrathoraciques.

Enfin, le nombre de malades présentant des métastases pulmonaires, pleurales ou péricardiques à la fin de l'étude passe à 170 : 54,8 %.

### 3. LES METASTASES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Il y en a 12 initialement 3,9 % : C'est le mode de récurrence initial le moins fréquent, mais c'est le plus meurtrier car toutes sont décédées à la fin de l'étude.

Parmi ces localisations :

- 8 (2,58 %) se trouvent dans la boîte crânienne : 5 sont uniques et 3 multiples.

- 1 métastase rachidienne responsable d'une épидurite est certaine.

- 1 métastase provoquant la compression d'une racine du nerf cubital droit est douteuse.

- 1 méningite néoplasique n'a pu être prouvée formellement.

- 2 métastases choroïdiennes mises en évidence par un examen du fond d'oeil.



Aucune métastase hypophysaire n'a été mise en évidence, la découverte de cette localisation est en fait volontier une découverte de nécropsie.

L'atteinte isolée du système nerveux central comme mode de récidence est retrouvé 2 fois :

- 0,64 % des malades
- 16,7 % des atteintes du système nerveux central.

Nous retrouvons 2 malades encore avec l'association à un autre site : 1 fois c'est une atteinte thoracique, 1 fois c'est une récidence ganglionnaire (16,7%). 8 ont une association avec l'atteinte de 2 sites ou plus : 66,6 % des métastases neurologiques.

Le nombre de malades qui présentent des métastases du système nerveux central en fin d'évolution est de 70 (22,58 %). Le site neurologique est donc aussi celui qui en proportion, augmente le plus au cours de l'évolution.

#### 4. LES METASTASES ABDOMINALES

Il en existe 24 initialement : 7,74 %. 3 sont encore vivantes à la fin de l'étude et 21 sont décédées (87,5 %).

Il s'agit de :

. 6 métastases viscérales comprenant une atteinte du sigmoïde découvert au lavement baryté; une périurétérite néoplasique ayant provoqué une hydronéphrose, un envahissement incertain d'un appendice coecal, et celui d'une commissure vaginale postérieure, deux autres ne sont pas précisées. De plus, nous avons inclus, dans les métastases viscérales, un envahissement thyroïdien d'emblée. Notons qu'au cours de l'évolution, le corps thyroïde a été envahi chez 3 malades.

. 7 métastases péritonéales provoquant une ascite d'importance variable et découverte soit par ponction, soit seulement au cours d'une laparotomie.

. 11 métastases ovariennes découvertes le plus souvent au moment d'une castration chirurgicale.

. 11 métastases surrénaliennes découvertes elles aussi au moment d'intervention pour surrénalectomie ou transplantation surrénalosplénique.

. 1 lymphangite pelvienne découverte au cours d'une laparotomie.

Remarquons que très souvent l'atteinte de l'abdomen n'est pas unifocale (6 fois seulement), en particulier le péritoine n'est atteint seul qu'une fois : Il accompagne un envahissement viscéral 4 fois, ovarien et surrénalien 2 fois.



Par rapport aux autres sites :

. 1 seule fois le site abdominal est atteint de façon isolée :

- 0,3 % de toutes les malades

- 4,2 % des atteintes abdominales

. 8 fois il est associé à un autre site : 5 fois avec des localisations osseuses, 2 fois avec une atteinte hépatique, une fois avec une récurrence cutanée (33,3 %).

. 15 fois il est associé à deux autres sites ou plus (62,5 %).

Enfin, le nombre de malades ayant un site abdominal envahi à l'arrêt de l'étude est de 56 (18,1 %).



## II. LES METASTASES OSSEUSES

Elles sont initialement au nombre de 134 (43,2 %). 9 d'entre elles sont vivantes alors que 125 sont décédées (93,3 %) au cours de l'étude.

Il s'agit d'un processus lytique pour 88 malades (65,7 %)  
condensant pour 11 malades (8,2 %)  
mixte pour 35 malades (26,1 %)

En ce qui concerne la topographie de l'envahissement, le membre supérieur est atteint chez 23 malades (17,2 % des métastases osseuses) dont une seule atteinte isolée. (78 % de lésions certaines) le membre inférieur est concerné chez 44 malades (38,8 %) dont 3 sont isolées. (66 % de lésions certaines).

Pour ces deux localisations nous avons trouvé 5 fractures au moment du bilan initial : 1,6 % des malades, 3,7 % des lésions osseuses.

Le bassin est le siège d'un envahissement chez 85 malades (63,4 %). 6 fois cette atteinte est isolée. (83 % de lésions certaines).

La colonne vertébrale est concernée chez 97 malades (72,4 %). 88 % de ces localisations sont certaines. Souvent plusieurs vertèbres sont lésées dès le départ.

Colonne cervicale : 14 malades dont 1 de façon unique

Colonne dorsale : 70 malades dont 6 de façon unique

Colonne lombaire : 63 malades dont 5 de façon unique

Une vertèbre au moins est le siège d'un tassement chez 34 malades (11 % des malades et 25,4 % des lésions osseuses).

La cage thoracique (côtes et sternum) est atteinte 62 fois (46,3 %). 4 fois de façon isolée (74 % de lésions certaines).

La boîte crânienne est le siège d'un envahissement chez 58 malades (43,3 %), dont 5 atteintes isolées (67 % de lésions certaines).

En ce qui concerne la diffusion du processus métastatique :

. 31 malades ne présentent qu'un seul de leurs fragments osseux envahi soit 23,10 %. Ils ont été indiqués dans chacun des paragraphes correspondant à ces fragments, disons simplement que : Bassin et colonne dorsale représentent presque 20 % chacun et que colonne lombaire et crâne plus de 16 % chacun.

. 50 malades présentent une ostéose limitée 37,3 % : soit 2 ou 3 fragment osseux. Le bassin est atteint dans 60 % de ces cas, la colonne vertébrale dans 35 % et le crâne dans 32 %.

Tableau n° 3      DISTRIBUTION ANATOMIQUE DES METASTASES OSSEUSES

| LOCALISATIONS         | TRAVAIL<br>PERSONNEL             | 310 cas                                                                         | LENZ and<br>FREID                                                               | 81 cas<br>1931                                                        | STALEY<br>1956 | 166 cas |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|---------|
| BASSIN                |                                  | 64 %                                                                            | 62 %                                                                            |                                                                       | 60 %           |         |
| COLONNE<br>VERTEBRALE | Cervicale<br>Dorsale<br>Lombaire | $\left\{ \begin{array}{l} 10 \% \\ 88 \% \\ 52 \% \\ 47 \% \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 13 \% \\ 59 \% \\ 40 \% \\ 57 \% \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 7 \% \\ 39 \% \\ 53 \% \end{array} \right.$ |                |         |
| CRANE                 |                                  | 43 %                                                                            | 35 %                                                                            |                                                                       | 35 %           |         |
| CAGE THORACIQUE       |                                  | 46 %                                                                            | 40 %                                                                            |                                                                       | 61 %           |         |
| MEMBRE SUPERIEUR      |                                  | 17 %                                                                            | 27 % Humérus<br>1 % Radius                                                      |                                                                       | 11 %           |         |
| MEMBRE INFERIEUR      |                                  | 39 %                                                                            | 54 % Fémur<br>3 % Tibia                                                         |                                                                       | 46 %           |         |

. 53 malades présentent une ostéose diffuse 39,6 %, soit plus de 3 fragments osseux. Là encore le bassin est atteint le plus souvent, plus de 90 % des cas, puis ensuite vient la colonne vertébrale 84 % et le crâne 70 %.

Par rapport aux autres sites :

. 39 malades ont une atteinte isolée du site osseux. 12,6 % de l'ensemble des malades et 29,10 % des localisations osseuses.

. 35 malades atteintes de métastases osseuses ont un autre site envahi : pour 6 c'est un site hépatique, pour 5 un site intrathoracique, pour 11 une récurrence cutanée, pour 7 une récurrence ganglionnaire et pour 1 l'atteinte du sein controlatéral (26,1 % des atteintes osseuses).

. 60 malades une atteinte osseuse associée à 2 autres sites ou plus, soit 48,8 % des atteintes osseuses.

Enfin, lors du bilan final de l'évolution, 203 malades présentent des métastases osseuses.

La distribution anatomique au niveau du squelette est schématisée dans le tableau n° 3, et comparée à celles trouvées par LENZ et par STALEY.

Il faut remarquer une corrélation frappante entre ces résultats s'étalant sur 50 ans, avec une nette prépondérance pour la ceinture pelvienne et la colonne dorso lombaire. Ensuite, la cage thoracique et le crâne sont envahis dans un peu moins de la moitié des cas. Enfin les membres sont relativement plus épargnés et en particulier leurs extrémités.



### III. LES RECIDIVES LOCOREGIONALES

#### 1. LES RECIDIVES TUMORALES

Survenant après traitement conservateur (32 malades) elles sont initialement au nombre de 20 soit 6,5 % de l'ensemble des malades. 2 sont vivantes à la fin de l'étude et 17 sont décédées. Une est perdue de vue. Un traitement conservateur a pu être pratiqué soit pour un néoplasme diagnostiqué à un stade précoce soit pour un néoplasme d'allure inflammatoire ce qui, bien sûr, n'a pas la même signification.

Par rapport aux autres sites nous trouvons :

. 2 malades seulement présentant une récurrence tumorale isolée : 0,6 % des malades, 10 % des récurrences tumorales.

. 4 récurrences tumorales associées à un autre site (20 %) : il s'agit toutes les fois d'une récurrence locorégionale : 3 récurrences cutanées et une récurrence ganglionnaire.

14 associées à deux autres sites au moins (70 %). Là encore, parmi les autres sites, il y a toujours une récurrence locorégionale.

Nous les avons regroupées à la fin de l'étude avec les récurrences cutanées.

#### 2. LES RECIDIVES CUTANÉES

Elles sont initialement au nombre de 148 (47,7 % des malades).

C'est le mode de récurrence le plus fréquent et celui pour lequel le nombre de malades encore vivantes à la fin de l'étude est le plus élevé : 20 pour 124 décédées (84 %) et 4 perdues de vue.

La plupart du temps cette récurrence est locorégionale : 139 fois (44,8 % des malades). Elle survient en zone irradiée chez 60 malades (43,1 %) et en zone non irradiée chez 76 malades (54,7 %). 3 fois nous n'avons pu savoir dans quelle zone survenait la récurrence. Le plus souvent il s'agit d'une évolution cutanée multiple : 80 malades (57,5 %) contre 59 malades (42,5 %) présentant une évolution sous forme de perméation cutanée unique.

Beaucoup moins fréquemment les cellules malignes envahissent la peau à distance, c'est le cas chez 36 patientes (11,6 % des malades) dont 27 fois en association avec des perméations locales. Pour ces atteintes à



distance la dissémination est encore plus marquée avec 66,7 % de localisations multiples (24 malades) contre 33,3 % de localisations unique (12 malades). Cet envahissement se produit en dehors des limites de l'irradiation dans 95 % des cas (34 malades), ce qui est naturel, tenant au fait que la radiothérapie n'est utilisée de première intention qu'au niveau locorégional.

Le site métastatique cutané est atteint de façon isolée chez 30 malades :

9,67 % des malades, 20,3 % des atteintes cutanées.

Chez 41 malades il est associé avec 1 autre site (27,7 %) : 20 fois il s'agit d'une récurrence ganglionnaire, 11 fois d'une atteinte osseuse, 4 fois d'une atteinte du sein controlatéral, 3 fois d'une récurrence locale tumorale, 2 fois d'une atteinte hépatique et 1 fois d'une métastase abdominale.

Chez 77 malades l'atteinte cutanée est associée à l'envahissement de 2 autres sites au moins. 52 %.

Le nombre de malades présentant des métastases cutanées ou une récurrence tumorale lors du bilan final de l'évolution est de 182 (58,7 % des malades).

### 3. LES RECIDIVES GANGLIONNAIRES

Elles inaugurent la phase avancée de 131 malades (42,25 %) dont 17 sont vivantes à la fin de l'étude et 112 sont décédées (85,5 %).

Elles sont seulement locorégionales chez 42 (32 %) des malades : unique chez 18 et multiples chez 24.

Elles sont situées à distance chez 59 malades (45 %), 25 fois sous forme d'un seul ganglion, 34 fois sous forme d'adénopathies multiples.

Elles sont à la fois présentes au niveau locorégional et à distance chez 30 malades (23 %).

Parmi les atteintes locorégionales seules ou associées à une atteinte à distance :

- 16 surviennent en zone irradiée 22,2 %
- 55 surviennent en zone non irradiée 76,4 %
- Pour 1 malade nous n'avons pu savoir si la récurrence survenait en zone irradiée ou non.

Parmi les atteintes ganglionnaires à distance seules ou associées avec une adénopathie satellite :

- 16 surviennent en zone irradiée 18 %
- 71 surviennent en zone non irradiée 80 %
- Pour 2 malades nous n'avons pu savoir si la récurrence survenait en zone irradiée ou non.



Si pour les récurrences cutanées nous avons pu remarquer qu'elles survenaient pratiquement indifféremment en zone irradiée ou non irradiée, pour les métastases ganglionnaires, le plus souvent ( $\alpha < 0,05$ ) elles surviennent en zone non irradiée.

Par rapport aux autres sites :

- . 16 récurrences ganglionnaires sont isolées : 5,2 % des malades, 12,2 % des atteintes ganglionnaires.

- . 40 sont associées à un autre site (30,5 %) : 20 fois avec une récurrence cutanée, 7 fois avec une localisation osseuse, 5 fois avec un site intrathoracique, 5 fois avec une atteinte du sein controlatéral. 1 fois seulement avec une métastase hépatique et neurologique.

- . 75 sont associées à deux autres sites ou plus (57,3 %).

Le nombre de malades présentant des adénopathies métastatiques à la fin de l'évolution est de 164 (52,9 % des malades).



#### IV. LES ATTEINTES DU SEIN CONTROLATERAL

52 malades (16,8 % de l'effectif total) ont une atteinte du sein controlatéral. 12 sont vivantes à la fin de l'étude alors que 39 sont décédées (75 %); 1 est perdue de vue. C'est pour ce site que le pourcentage de malades encore en vie est le plus important. Cela repose le problème nosologique de l'atteinte du sein controlatéral. En fait, le sein controlatéral peut être atteint de deux façons différentes :

- La première est l'apparition d'une masse dans l'autre sein posant alors le problème de sa signification :

- Deuxième cancer primitif

- Plurifocalité du néoplasme mammaire

- Métastase du premier cancer : en principe sont considérées comme métastase, les lésions situées près de la ligne médiane, les lésions de même type histologique avec le même degré de différenciation cellulaire et la même réaction péritumorale, les lésions apparaissant précocement (rappelons que nous nous sommes arbitrairement donné 5 ans comme limite) et surtout les lésions allant de pair avec une dissémination métastatique. C'est le dernier critère qui est essentiel et en son absence, la notion de métastase reste toujours arbitraire (COLON-BOBIN).

- La deuxième est l'envahissement de l'autre sein par des perméations néoplasiques avec prise en masse de ce sein sans qu'il y ait de séparation nette avec la récurrence cutanée venant du premier cancer et faisant partie du tableau métastatique.

Il ne nous a pas été possible de séparer ces deux formes.

L'atteinte du sein controlatéral comme mode isolé de début de récurrence est retrouvée chez 13 malades : 4,2 % de l'effectif total, 25 % des atteintes du sein controlatéral.

C'est pour ces malades que le diagnostic différentiel est le plus délicat. Elle est associée avec un autre site chez 11 patientes (21,2 %) : Il s'agit d'un site osseux chez 1 malade, d'un site thoracique chez 1 malade, mais surtout d'une récurrence cutanée chez 4, et ganglionnaire chez 5 malades.

Elle est associée avec deux autres sites au moins chez 28 malades (53,8 %).

Le nombre de malades ayant une atteinte du sein controlatéral à la fin de l'évolution est de 80 (26 % des malades).

Tableau n°4 SITES METASTATIQUES ENVAHIS DES LE DEBUT DE LA RECURRENCE

|                               | TRAVAIL PERSONNEL    | DI PIETRO                  | CUTLER               | VAN DYK                      |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------|
| METASTASES<br>VISCERALES      | 54<br>85<br>12<br>24 | 18 %<br>27 %<br>4 %<br>8 % | 63<br>225<br>1<br>31 | 8 %<br>28 %<br>0,1 %<br>4 %  |
| - Foie                        |                      |                            | 77                   | 11 %                         |
| - Poumon }                    |                      |                            | { 163                | 23 %                         |
| - Plevre }                    |                      |                            | { 138                | 19 %                         |
| - S N C                       |                      |                            | 28                   | 4 %                          |
| - Abdomen                     |                      |                            | —                    | —                            |
| LOCALISATIONS OSSEUSES        | 134                  | 43 %                       | 314                  | 43 %                         |
| RECIDIVES LOCO-<br>REGIONALES | 20<br>148<br>131     | 6 %<br>48 %<br>42 %        | 87<br>159<br>248     | 12 %<br>22 %<br>34 %         |
| - Tumorales                   |                      |                            |                      |                              |
| - Cutanées                    |                      |                            |                      |                              |
| - Ganglionnaires              |                      |                            |                      |                              |
| SEIN CONTROLATERAL            | 52                   | 17 %                       | 74                   | 10 %                         |
| NOMBRE TOTAL DE SITES*        | 660                  | 1096                       | 1288                 | 75                           |
| NOMBRE TOTAL DE MALADES       | 310                  | 800                        | 725                  | 75 femmes prémé-<br>nopauses |

\* Ce chiffre ne correspond pas au nombre de malades car il y a souvent plus de 2 sites par malade.

## LA DISSEMINATION METASTATIQUE

### I. LES ASSOCIATIONS METASTATIQUES

La distribution des types de sites envahis dès le début de la phase avancée est résumée dans le tableau n° 4. La prépondérance des sites osseux et locaux apparaît clairement puisque ces sites concernent pratiquement la moitié des malades. Ce fait est retrouvé dans la comparaison avec l'étude de DI PIETRO, de CUTLER et de VAN DYK et admis par tous les auteurs (GORINS).

Cette constatation se retrouve dans les associations métastatiques: Dans les atteintes de 2 sites ce sont les métastases osseuses, les récidives cutanées et ganglionnaires qui sont le plus souvent associées 2 par 2 ou avec d'autres sites. Nous avons pu établir avec précision la distribution des associations de deux sites métastatiques, elle est précisée dans la description de chaque site métastatique.

Pour les associations de plus de 2 sites cela ne nous a pas été possible précisément. Deux remarques sont à faire :

- Là encore les localisations osseuses, cutanées et ganglionnaires sont très souvent associées entre elles et avec les autres sites.

- Avec l'augmentation de la dissémination, le nombre de sites viscéraux augmente, mais il augmente proportionnellement plus que celui des 3 localisations ci-dessus. Le coefficient de multiplication des sites initiaux pour aboutir aux sites finaux est plus important pour les localisations viscérales. Cette différence de progression en fonction du type de site est schématisée dans la figure n° 2 : le nombre de récidives cutanées est multiplié seulement par 1,08, alors que celui des métastases du système nerveux central est multiplié par presque 6, et celui des localisations hépatiques par presque 3. Nous avons séparé les pourcentages de malades présentant un envahissement du site initial et en fin d'évolution par le délai moyen de décès pour chaque site. Cela permet en outre d'avoir une idée de la vitesse avec laquelle les sites métastatiques augmentent.

Nous nous apercevons que :

- Le délai moyen de décès pour chaque site, quel que soit le moment de l'évolution où apparaît l'envahissement, est plus court pour les métastases viscérales (il sera analysé plus loin).

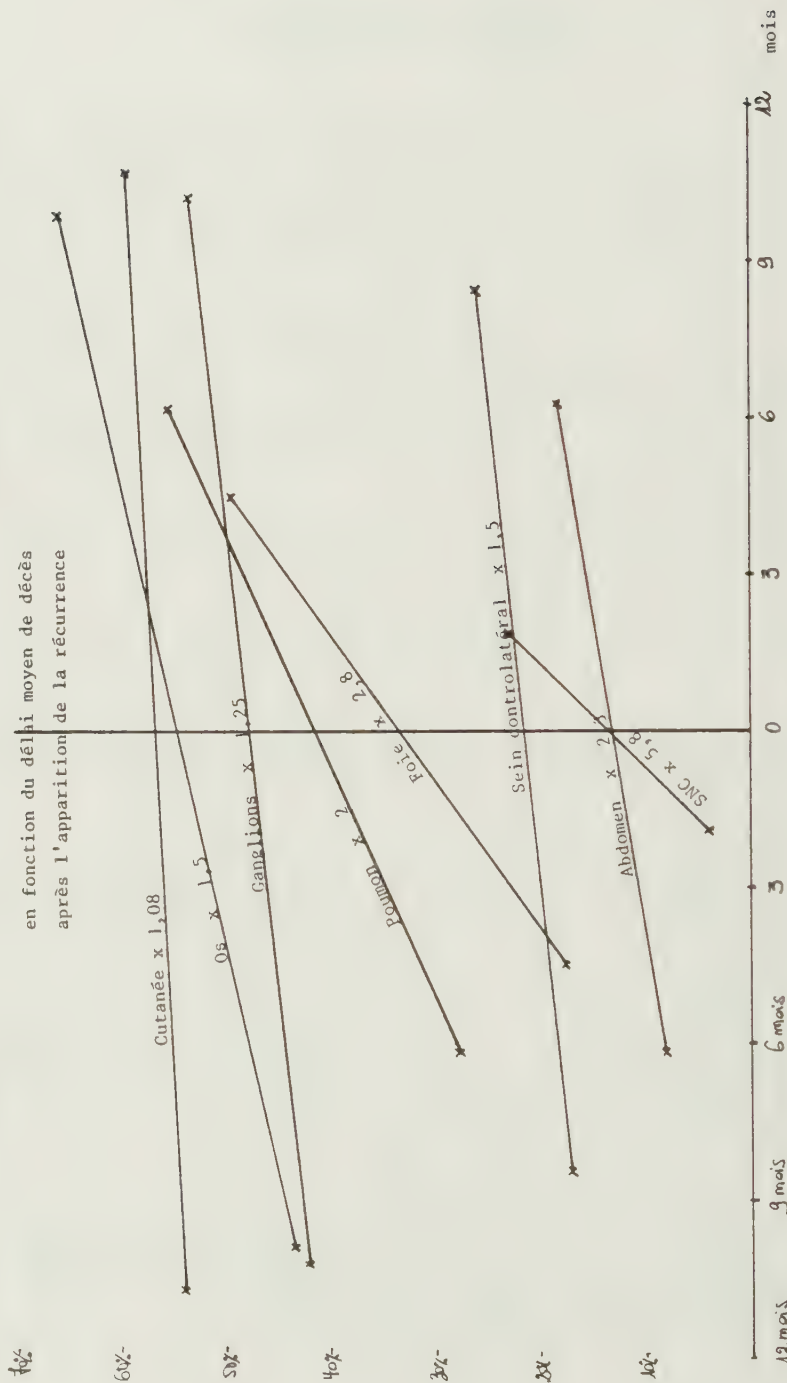
Figure n° 2

Progression des types de sites  
métastatiques

% de malades présentant  
un envahissement du site

Sites  
INITIAUX

Sites  
FINAUX



- La progression de l'envahissement de ces sites est plus rapide et plus intense que celle des récidives locorégionales et des métastases osseuses.

Remarquons tout de même que le délai de décès ne concerne évidemment pas les malades vivantes à la fin de l'étude, mais là encore cette restriction va dans le sens d'une plus grande rapidité d'évolution des sites viscéraux puisque c'est parmi ces malades que le pourcentage de décédées est le plus grand.

Le tableau n° 5 résume la distribution des sites métastatiques à la fin de l'évolution. Cette distribution est comparée avec le résultat de protocoles de nécropsies de plusieurs autres auteurs d'après HAAGENSEN. En ce qui concerne les malades de notre étude, une nécropsie a été pratiquée chez 39 malades sur 263 malades décédées soit 15 %. C'est la diffusion très grande de la dissémination métastatique et son extrême diversité qu'il faut noter. Les sites métastatiques hépatiques, intrathoraciques, osseux, et les récidives locorégionales sont atteints chez plus d'une malade sur deux. Le système nerveux central et le sein controlatéral le sont chez une malade sur quatre et l'abdomen chez une malade sur cinq. Les protocoles de nécropsie montrent que pratiquement aucun organe n'est épargné par la maladie métastatique mammaire. Les métastases inhabituelles sont répertoriées par HAAGENSEN. Notons quelques localisations curieuses : Au niveau de la langue (FINK et GARB), de la parotide (HERRMAN et ADAIR), du placenta (CROSS), de l'ombilic (FALKINBURG et SAVRAN) d'un adénome para thyroïdien (WOOLNER), etc. Citons enfin l'anémie qui selon HYMAN augmente progressivement au fur et à mesure de l'extension métastatique et serait due, outre à l'envahissement médullaire et à la toxicité des chimiothérapies, à un facteur hémolytique spécifique chez les malades présentant des cancers en phase avancée.

Soulignons que la comparaison entre les récidives locorégionales (adénopathie et récidives cutanées) n'est pas possible car les données concernant ces localisations ne sont pas intégrées dans ce tableau.

Nous allons étudier maintenant la dissémination métastatique, non plus sous l'angle des caractéristiques des organes atteints par les cellules néoplasiques, mais sous l'angle du nombre de sites envahis.

Tableau n° 5 TYPES DE SITES METASTATIQUES FINAUX

| TYPES DE SITES     | Travail<br>Personnel<br>310 cas<br>% | KITAIN<br>1922<br>41 cas<br>% | WARREN et<br>WITHAM<br>1933<br>160 cas<br>% | SAPHIR et<br>PARKER<br>1941<br>186 cas<br>% | WALTER<br>1948<br>186 cas<br>% | ABRAMS<br>1950<br>167 cas<br>% | HAAGENSEN<br>SPROUL :<br>DELAFIELD<br>HOSPITAL<br>1955<br>100 cas<br>% |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Foie               | 49                                   | 63                            | 58                                          | 51                                          | 35                             | 61                             | 65                                                                     |
| Péritoine          |                                      | 19                            | 12                                          | 9                                           |                                | 25                             | 13                                                                     |
| Surrénales         |                                      | 27                            | 31                                          | 41                                          | 8                              | 54                             | 49                                                                     |
| Reins              |                                      | 17                            |                                             | 14                                          | 9                              | 13                             | 17                                                                     |
| Abdomen            | 18                                   | 7                             | 14                                          | 23                                          | 3                              | 17                             | 17                                                                     |
|                    |                                      | 7                             |                                             | 11                                          | 3                              | 14                             | 17                                                                     |
|                    |                                      | 7                             | 9                                           | 16                                          | 4                              | 23                             | 20                                                                     |
|                    |                                      | 17                            |                                             | 9                                           | 6                              | 29                             | 22                                                                     |
| Pancréas           | 23                                   | 9                             |                                             |                                             | 8                              | 5                              | 24                                                                     |
| Ovaires            |                                      |                               |                                             |                                             |                                | 8                              | 11                                                                     |
| Cerveau            |                                      |                               |                                             |                                             |                                |                                | 11                                                                     |
| Thyroïde           |                                      |                               |                                             |                                             |                                |                                | 11                                                                     |
| Cœur               | 55                                   |                               |                                             | 14                                          |                                | 25                             | 19                                                                     |
| Diaphragme         |                                      | 5                             |                                             | 21                                          |                                | 35                             | 51                                                                     |
| Péricarde          |                                      | 63                            | 37                                          | 23                                          |                                | 65                             | 69                                                                     |
| Plèvres            |                                      | 54                            | 59                                          | 65                                          | 62                             | 77                             | 71                                                                     |
| Poumons            | 66                                   | 56                            | 44                                          |                                             | 47                             | 73                             |                                                                        |
| Os                 |                                      | Données non comparables       |                                             |                                             |                                |                                |                                                                        |
| Adénopathies       | 53                                   |                               | 39                                          | 7                                           | 1                              | 19                             | 30                                                                     |
| Peau               | 59                                   |                               |                                             |                                             |                                |                                |                                                                        |
| Sein controlatéral | 26                                   |                               |                                             |                                             |                                |                                |                                                                        |

Comparaison de la distribution des sites métastatiques cliniques, à la fin de l'évolution des malades étudiées, avec la distribution trouvée au cours d'autopsies d'après GORINS et HAAGENSEN. Une autopsie a été pratiquée chez 15 % des malades que nous avons étudiées.

## II. LE NOMBRE DE SITES METASTATIQUES

Chaque site envahi est comptabilisé si l'organe considéré est le siège d'un envahissement néoplasique que celui-ci se révèle sous la forme d'une ou de plusieurs métastases au niveau de cet organe. Cette méthode a l'inconvénient de ne pas tenir compte du degré d'envahissement à l'intérieur de chaque organe mais donne une approximation beaucoup plus juste de la dissémination métastatique, surtout par son caractère quantifiable.

Notons ici que la récurrence du cancer du sein s'est révélée par une métastase unique chez 45 de nos malades (14,5 % de l'effectif total). Ces malades sont intégrées dans la suite de l'étude avec celles qui présentent un seul site métastatique.

La distribution au début et à la fin de l'évolution est la suivante :

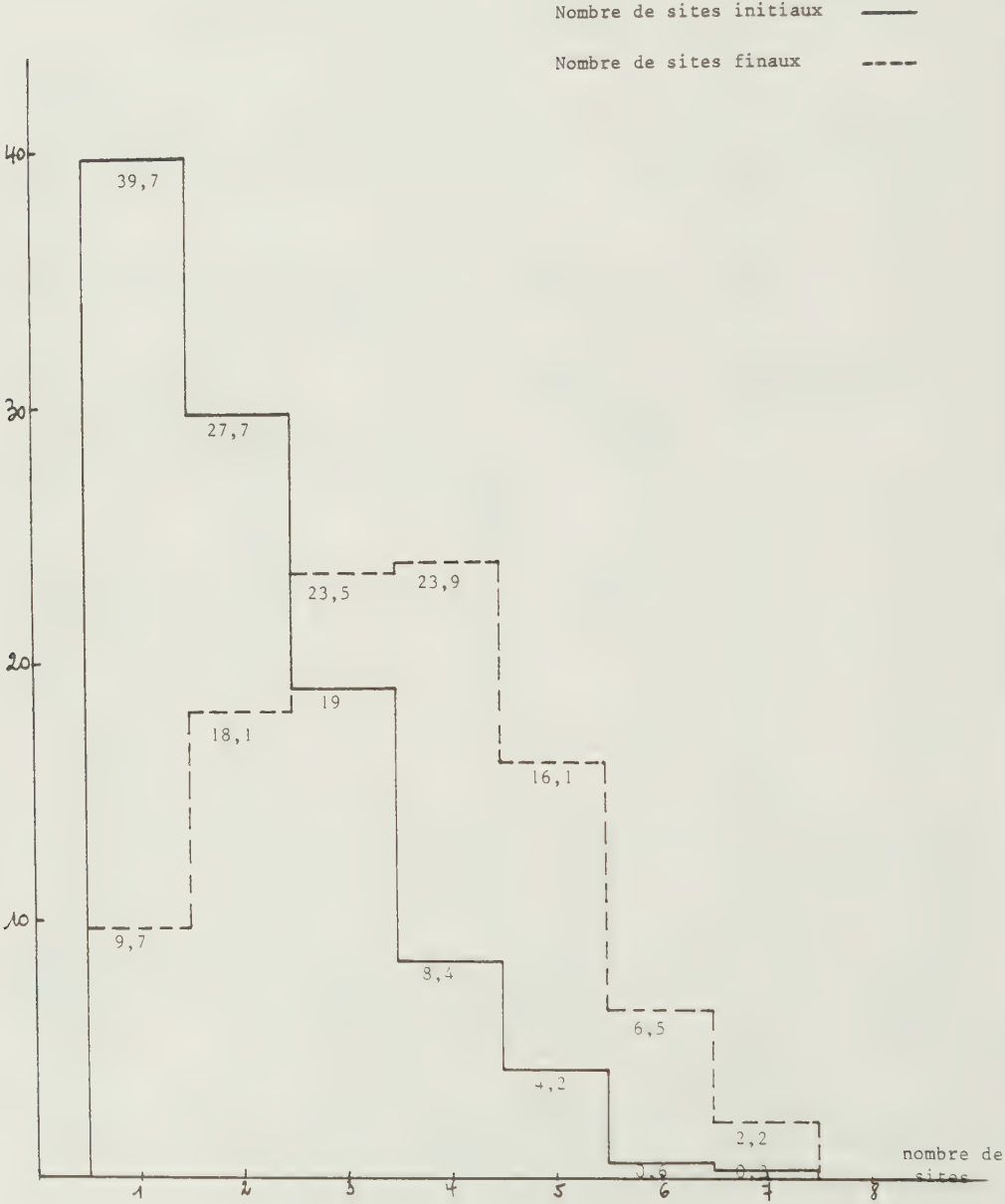
| <u>Nombre de sites</u> | <u>Initiaux</u>          |          | <u>Finaux</u>            |          |
|------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|
|                        | <u>nombre de malades</u> | <u>%</u> | <u>nombre de malades</u> | <u>%</u> |
| 1                      | 123                      | 39,7     | 30                       | 9,7      |
| 2                      | 86                       | 27,7     | 56                       | 18,1     |
| 3                      | 59                       | 19       | 73                       | 23,5     |
| 4                      | 26                       | 8,4      | 74                       | 23,9     |
| 5                      | 13                       | 4,2      | 50                       | 16,1     |
| 6                      | 2                        | 0,6      | 20                       | 6,5      |
| 7                      | 1                        | 0,3      | 7                        | 2,2      |
| Total                  | 310                      | 99,9 %   | 310                      | 100 %    |

La figure n° 3 montre la différence des distributions, la moyenne du nombre de sites envahis est de 2,13 au début de l'évolution et de 3,47 à la fin. Cette différence est significative ( $p < 0,05$  par la méthode de l'écart réduit), la progression du nombre de site est visualisée sur le tableau. Au total, 98 malades (31 %) ne voient pas progresser leur envahissement métastatique, quel que soit le nombre de sites envahis au départ et donc 212 malades plus des deux tiers ont une augmentation de la dissémination = Cette progression est de 1,34 site en moyenne.

Cette augmentation n'est pas uniforme. Effectivement, les figures n° 4 et 5 montrent la distribution des nombres de sites envahis aux 2 extrémités de l'évolution en fonction du fait que les malades sont vivantes ou décédées. La différence des moyennes d'augmentation reste très significative pour les

Pourcentage  
de  
malades

Figure N° 3    Comparaison de la distribution de  
toutes les malades en fonction du  
nombre de sites métastatiques initiaux  
et au décès ou fin de l'étude  
(en pourcentage)



femmes décédées mais devient peu significative pour les femmes encore vivantes. 3 remarques sont à faire :

1. Même pour les femmes encore vivantes à la fin de l'étude, il existe une progression de l'envahissement métastatique. Elle est de 0,63 site contre 1,47 site pour les femmes décédées.

2. Il existe une similitude d'aspect, même si la comparaison est difficile à faire, entre la distribution des sites finaux des femmes encore vivantes et celles des sites initiaux des femmes décédées à la fin de l'étude. L'interprétation est délicate et sujette à caution mais l'on peut tout de même estimer que le nombre de sites envahis est un reflet de la masse tumorale totale. On sait qu'il existe une masse critique létale théorique pour un néoplasme en général : Cette masse est de 1000 grammes, ce qui représente plus de  $10^{12}$  cellules et elle est atteinte au 40<sup>e</sup> doublement environ de la tumeur (ISRAEL). On peut considérer que le nombre de sites finaux des femmes encore vivantes et celui des sites initiaux des femmes décédées n'atteint pas encore le nombre critique de cellules responsables du décès. Ceci est clair pour les femmes qui vont décéder au cours de l'étude, mais cela peut vouloir dire que les femmes encore vivantes arriveront elles aussi à ce stade critique, mais dans un temps plus long. Cette interprétation est en relation avec la troisième remarque.

3. Le fait que la progression du nombre de sites soit moins importante pour les vivantes que pour les décédées est peut-être en relation avec cette fois le temps de doublement de la masse tumorale qui serait moins rapide chez les vivantes que chez les décédées. Cette hypothèse serait corrélée avec l'étude de MALAISE montrant une augmentation de la survie lorsque le temps de doublement s'allonge. Fait établi, même si la probabilité pour un cancer de métastaser n'est pas seulement fonction de la vitesse de croissance et du temps de doublement de la tumeur (TUBIANA), ce qui est un aspect différent, puisque nous nous plaçons dans un cadre où les métastases sont déjà apparues.

Ainsi la progression de la dissémination apparaît comme pratiquement inéluctable au cours de l'évolution de la phase avancée. Mais cette progression n'est pas univoque, de nombreux facteurs interviennent pour la moduler. Ce sont certaines caractéristiques tumorales, la résistance de l'hôte et la thérapeutique, puisqu'effectivement la quasi totalité des malades a reçu une thérapeutique altérant le cours naturel de l'évolution.

Pourcentage  
de  
malades

Figure n° 4 Comparaison de la distribution des  
malades vivantes en fonction du  
nombre de sites métastatiques initiaux  
et à la fin de l'étude

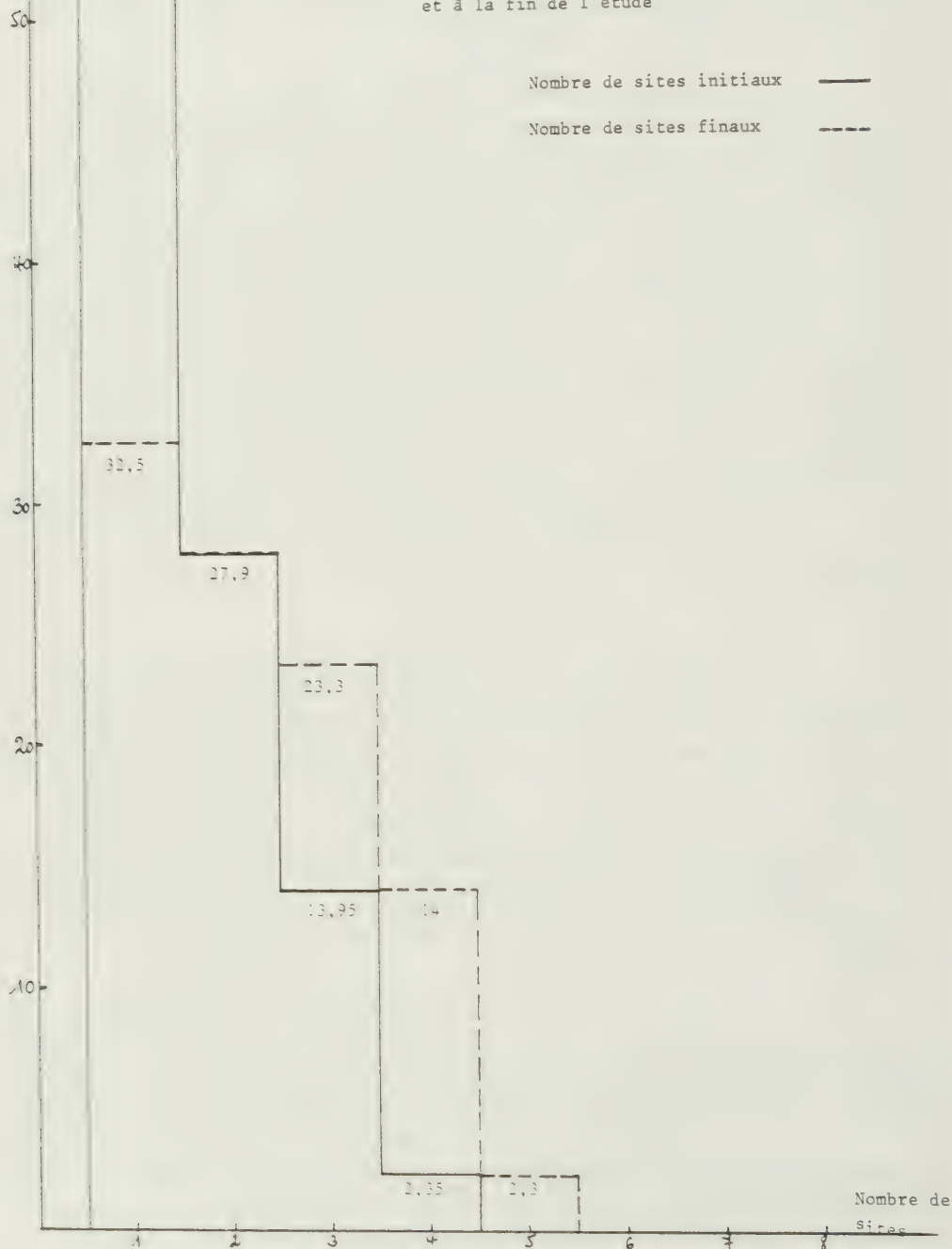
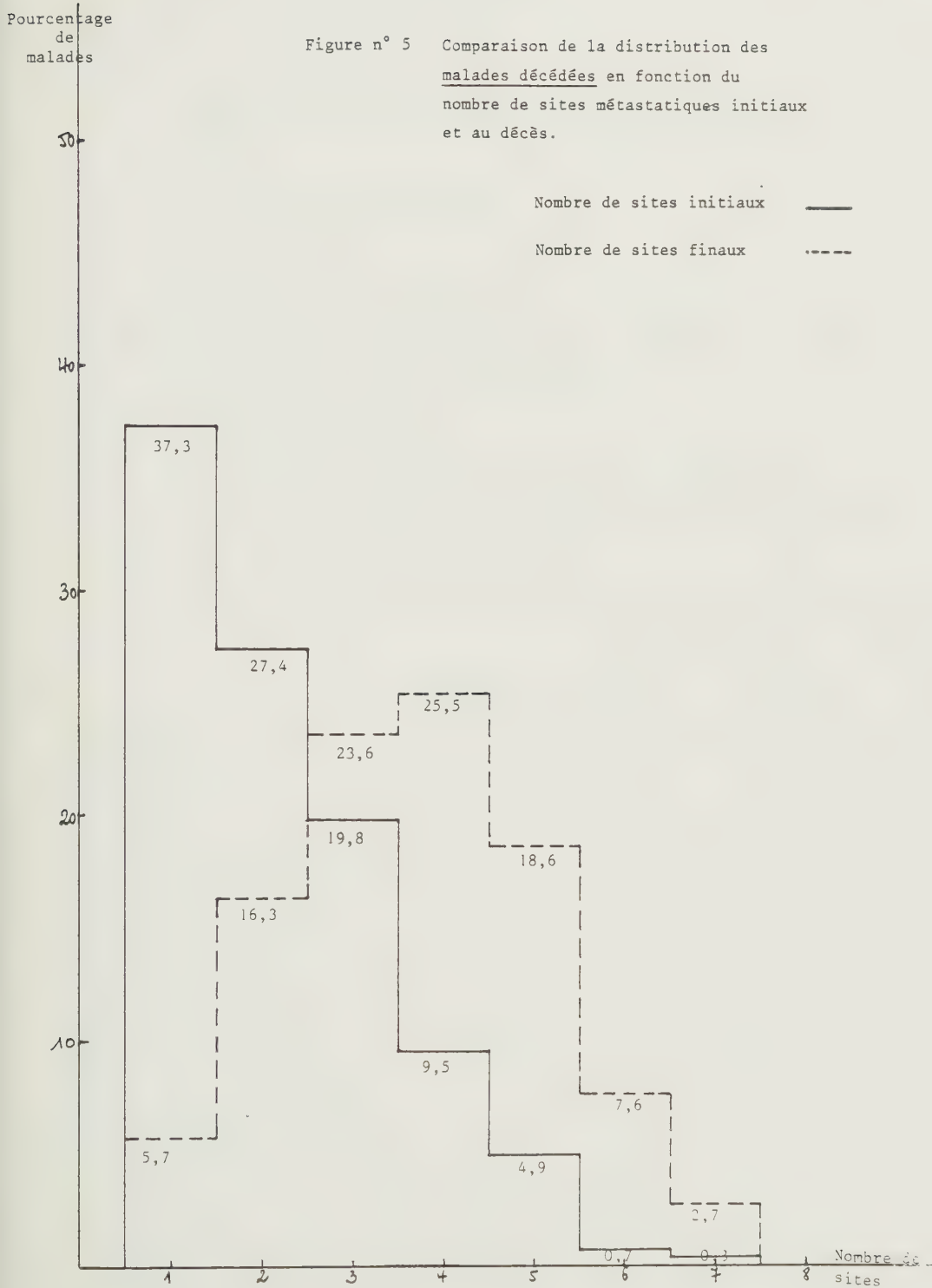


Figure n° 5 Comparaison de la distribution des malades décédés en fonction du nombre de sites métastatiques initiaux et au décès.





## LE CONTEXTE METASTATIQUE

### I. LES FACTEURS LIES A L'HOTE : - Le status ménopausique - Les lymphocytes périphériques

#### A. LE STATUS MENOPAUSIQUE

La vie génitale de la femme a été souvent étudiée dans sa relation avec le cancer du sein que ce soit par rapport à sa pathogénie ou par rapport à l'influence qu'elle peut avoir sur son évolution : Allaitement, date de marche, vie génitale longue, âge à la première grossesse, grossesse en cours, utilisation de contraceptifs oraux.

C'est souvent par rapport à la ménopause qu'il est étudié actuellement, en fonction de sa date d'apparition et de ses conditions d'installations. Nous avons classé nos malades, en fonction de ces deux paramètres, au moment de la récurrence.

Le status ménopausique (selon l'UICC) de nos malades est donc le suivant :

|                                                                                                            | <u>Dans chaque groupe</u>           |              |                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                            | <u>Toutes</u><br><u>les malades</u> |              | <u>% de</u><br><u>vivantes</u> | <u>% de</u><br><u>décédées</u> |
| Non ménopausées :                                                                                          |                                     |              |                                |                                |
| A la récurrence                                                                                            | 67                                  | 21,6 %       | 16,4 %                         | 80,6 % (2 PDV)                 |
| Préménopausiques :                                                                                         |                                     |              |                                |                                |
| Dernières règles datant de moins d'un an                                                                   | 12                                  | 3,9 %        | 8 %                            | 92 %                           |
| Post ménopausiques récentes :                                                                              |                                     |              |                                |                                |
| Pas de règles depuis plus d'un an mais moins de 5 ans                                                      | 33                                  | 10,6 %       | 3 %                            | 97 %                           |
| Post ménopausiques anciennes :                                                                             |                                     |              |                                |                                |
| Pas de règles depuis plus de 5 ans                                                                         | 116                                 | 37,4 %       | 17,25 %                        | 81 % (2 PDV)                   |
| Malades ayant subi une castration au moment du traitement initial du cancer :                              | 70                                  | 22,6 %       | 10 %                           | 90 %                           |
| Enfin, malades ayant :                                                                                     |                                     |              |                                |                                |
| Subi une castration antérieure à leur néoplasme mammaire et sans relation avec le traitement de celui-ci : | 12                                  | 3,9 %        | 25 %                           | 75 %                           |
|                                                                                                            | <u>310</u>                          | <u>100 %</u> |                                |                                |

Le pourcentage de malades vivantes est le plus faible pour les femmes proches de la ménopause et pour les malades ayant subi une castration au moment du traitement initial.



Ce sont les femmes ménopausées depuis plus de cinq ans qui sont les plus nombreuses, ce qui est en accord avec la distribution de la population par tranche d'âge.

Dans une étude portant sur 640 malades, CUTLER trouve :

32,60 % de femmes non ménopausées

15,50 % de femmes post ménopausiques récentes

51,9 % de femmes post ménopausiques anciennes

au moment de la récurrence.

Si nous établissons les pourcentages des femmes ayant une ménopause naturelle soit 228 malades, la corrélation avec les chiffres trouvés par cette équipe est frappante :

34,6 % de femmes non ménopausées

14,5 % de femmes post ménopausiques récentes

50,9 % de femmes post ménopausiques anciennes

Donc deux tiers des malades sont en période post ménopausique.

#### B. LES LYMPHOCYTES PERIPHERIQUES

Le problème de la réaction immunologique au développement des cancer est un sujet largement débattu. Au niveau du cancer du sein ALDERSON estime que le rôle des lymphocytes est prépondérant non seulement lorsque l'infiltration du stroma néoplasique est intense, mais aussi lorsque celui-ci est très vasculaire et que les lymphocytes circulants peuvent intervenir.

PAPATESTAS étudie lui aussi les lymphocytes circulants chez 453 malades : il trouve que les malades porteuses de tumeur à un stade précoce ont un nombre de lymphocytes plus important que celles qui présentent une tumeur à un stade plus avancé. Le seuil de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> a été choisi par lui après un contrôle sur 70 témoins d'âges différents et non porteurs de néoplasmes.

Nous avons pu évaluer le taux de lymphocytes circulants au moment de la récurrence et en dehors de tout traitement en particulier chimiothérapique susceptible de faire baisser leur nombre chez 215 malades (=70 %) :

147 d'entre elles (68,4 %) avaient moins de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>

68 (31,6 %) avaient plus de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>

Cette proportion est encore plus faible que celle rencontrée par PAPATESTAS dans les stades III parmi lesquels il trouve 47 % de malades ayant plus de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>, ce qui voudrait dire effectivement que le nombre de lymphocytes diminue quand l'extension néoplasique augmente. L'âge n'intervient pas, d'après PAPATESTAS, dans cette diminution.



## II. LES FACTEURS LIES A LA TUMEUR

- l'Histologie
- l'Antigène carcino embryonnaire
- Les récepteurs d'oestrogènes

### A. L'HISTOLOGIE

La certitude de la malignité était obligatoire pour l'entrée dans l'étude. L'analyse histopathologique a porté sur la tumeur initiale ou sur un fragment biopsique d'une métastase ou d'une récurrence cutanée, ou sur les deux.

Les résultats sont les suivants :

Recherche effectuée en phase initiale 181 malades

|                                     |      |         |
|-------------------------------------|------|---------|
| Adénocarcinome sans autre précision | : 33 | 18,23 % |
| bien différencié                    | : 28 | 15,46 % |
| moyennement différencié             | : 11 | 6,07 %  |
| peu différencié                     | : 48 | 26,51 % |
| indifférencié ou anaplasique        | : 61 | 33,70 % |

Recherche effectuée en phase avancée 215 malades

|                                     |      |         |
|-------------------------------------|------|---------|
| Adénocarcinome sans autre précision | : 31 | 14,41 % |
| bien différencié                    | : 37 | 17,20 % |
| moyennement différencié             | : 13 | 6,04 %  |
| peu différencié                     | : 38 | 17,67 % |
| indifférencié ou anaplasique        | : 96 | 44,65 % |

En regroupant ces malades, nous trouvons :

- 260 adénocarcinomes galactophoriques, soit 84 % des malades dont 69 sont différenciés (10 vivantes à la fin de l'étude) et 191 sont indifférenciés (25 vivantes à la fin de l'étude).

- 10 carcinomes lobulaires soit un peu plus de 3 % des malades.

- 40 adénocarcinomes sans précision du type ni de la différenciation histologique, 13 % ce qui représente un pourcentage non négligeable.

Il n'en reste pas moins que le pourcentage des adénocarcinomes galactophoriques paraît plus important et celui des lobulaires moins fréquent que ce qui est retrouvé habituellement, 75 % de galactophoriques et 10 % de lobulaires pour CABANNE. Cependant, le nombre d'adénocarcinomes de type non connu ne permet pas de dire que cette proportion est la règle dans le cancer du sein en phase avancée. Par ailleurs, nous n'avons pu finalement préciser, lorsque la recherche était effectuée au deux phases, si la différenciation était plus faible en phase métastatique, et si elle variait en fonction du type d'organe



envahi. Nous avons envisagé la relation entre le type histologique et la présence de récepteurs d'oestrogène. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative, de différenciation pour les malades présentant ou ne présentant pas de récepteurs d'oestrogène au niveau de leur tumeur. Nous avons noté 69 % de récepteurs d'oestrogène + avec des adénocarcinomes différenciés et 62 % avec des adénocarcinomes indifférenciés  $p \geq 0,05$ .

Bien que cette différence ne soit pas significative, elle va dans le même sens que les résultats de FISHER associant les récepteurs d'oestrogène à un marqueur de différenciation.

### B. L'ANTIGÈNE CARCINO EMBRYONNAIRE (ACE)

Il s'agit d'une glycoprotéine riche en sucre ce qui permet son isolement grâce à sa solubilité dans l'acide perchlorique faisant partie des oncofoetoprotéines découvert en 1965 par GOLD et FREEDMAN.

Utilisé au départ comme marqueur tumoral des néoplasmes coliques (THOMSON), son élévation fut ensuite remarquée dans d'autres néoplasmes dont le cancer du sein (LOGERFO; REYNOSO).

Rappelons d'après FRANCHIMONT les propriétés qu'un marqueur tumoral doit posséder quant à sa valeur clinique :

- Spécificité tumorale
- de diagnostic précoce
- ayant une valeur diagnostic
- reflet de l'extension néoplasique
- valeur quant à l'évolution du néoplasme.

Pour l'antigène carcino embryonnaire ce sont surtout les deux critères qui sont retrouvés dans le néoplasme du sein. Une autre signification est actuellement donnée à l'antigène carcino embryonnaire, c'est sa relation avec la différenciation cellulaire (MARTIN).

Dans notre étude une recherche du taux d'antigène carcino embryonnaire a été effectuée chez 154 malades (pratiquement un sur deux) mais seulement chez 66 (21 %) elle a été effectuée à plusieurs reprises. Nous n'avons tenu compte que de l'ensemble des malades chez qui cette recherche avait été pratiquée au moins une fois, en postulant que le fait pour une tumeur d'être associée à la présence d'antigène carcino embryonnaire sérique était une caractéristique de cette tumeur :

Nous avons trouvé ainsi :

77 malades dont l'antigène carcino embryonnaire est normal (prati-

Tableau n° 6 FREQUENCE DE L'ELEVATION DU TAUX D'ACE EN FONCTION DU TYPE DE SITE ENVAHI

| TYPE DE SITE          | NOMBRE DE MALADES | A C E ELEVE % | A C E NORMAL % |
|-----------------------|-------------------|---------------|----------------|
| FOIE                  | 74                | 70,3 %        | 29,7 %         |
| PLEVRE et             |                   |               |                |
| PARENCHYME PULMONAIRE | 75                | 57,3 %        | 42,7 %         |
| S N C                 | 32                | 59,4 %        | 40,6 %         |
| ABDOMEN               | 21                | 52,4 %        | 47,6 %         |
| OS                    | 99                | 62,6 %        | 37,4 %         |
| RECIDIVES CUTANÉES    | 91                | 49,5 %        | 50,5 %         |
| ADENOPATHIES          | 81                | 51,8 %        | 48,2 %         |
| SEIN CONTROLATERAL    | 42                | 42,8 %        | 57,2 %         |

quement 25 % des malades)

77 malades dont l'antigène carcino embryonnaire est augmenté au moins une fois au cours de l'évolution.

En considérant le nombre de recherches à chaque changement de traitement, nous trouvons :

|                                                 |   |           |               |
|-------------------------------------------------|---|-----------|---------------|
| ACE élevé à la première récurrence              | : | 12        | 21 %          |
| ACE normal à la première récurrence             | : | <u>45</u> | <u>79 %</u>   |
| Total                                           |   | 57        | 100 %         |
| ACE élevé au premier changement de traitement   | : | 29        | 35,4 %        |
| ACE normal au premier changement de traitement  | : | <u>53</u> | <u>64,6 %</u> |
| Total                                           |   | 82        | 100 %         |
| ACE élevé au deuxième changement de traitement  | : | 61        | 65,6 %        |
| ACE normal au deuxième changement de traitement | : | <u>32</u> | <u>34,4 %</u> |
| Total                                           |   | 93        | 100 %         |

On remarque que le taux d'antigène carcino embryonnaire est nettement plus élevé à la fin de l'évolution puisqu'il passe de 29 malades sur 82 à 61 malades sur 93, soit de 35,4 % à 65,6 %, la différence est nettement significative  $p < 0,05$ . Signalons que nous ne pouvons savoir du fait de notre méthodologie s'il s'agit des mêmes malades chez qui l'antigène carcino embryonnaire serait dosé 2 fois; cependant si l'on se réfère au fait que l'extension (nombre de sites plus grand) est en moyenne plus forte chez les malades en fin d'évolution, cela voudrait dire que l'antigène carcino embryonnaire est plus souvent élevé chez les malades ayant une extension plus importante, comme le pense STEWARD. Dans le but de mettre en évidence cette association entre l'antigène carcino embryonnaire et l'extension métastatique, nous avons déterminé le nombre de sites envahis à la fin de l'évolution, des malades ayant un antigène carcino embryonnaire normal tout au long de leur évolution et de celles dont l'antigène carcino embryonnaire est élevé au moins une fois au cours de l'évolution. Le nombre moyen de sites finaux chez ces dernières est de 3,79 contre 2,9 chez celles dont le taux d'antigène carcino embryonnaire reste normal. La différence est hautement significative =  $p < 0,001$ . Il semble donc bien que l'antigène carcino embryonnaire soit plus souvent augmenté lorsque l'extension est plus importante. Ce fait doit être nuancé. Nous avons vu que les sites viscéraux augmentaient plus en proportion que les autres au cours de la progression de l'extension, or ce sont ces sites viscéraux qui sont le plus souvent associés avec un taux élevé d'antigène carcino embryonnaire, comme nous allons le voir.

Nous comparons dans le tableau n° 6 la relation entre la présence d'antigène carcino embryonnaire élevé ou normal et le type de sites : Près de trois quart des localisations hépatiques sont associées à un taux élevé d'an-



tigène carcino embryonnaire. Par ordre de fréquence viennent ensuite les localisations osseuses, neurologiques et pulmonaires. Les récurrences locorégionales ne sont associées à un taux élevé d'antigène carcino embryonnaire qu'une fois sur deux. Enfin l'atteinte du sein controlatéral ne s'accompagne que dans 40 % des cas d'une élévation de ce taux. Il s'agit des sites apparus tout au long de l'évolution et pas seulement des sites initiaux.

HAAGENSEN rapporte en 1978 les résultats suivants : l'élévation du taux d'antigène carcino embryonnaire est trouvé dans :

- 15 % des métastases des tissus mous
- 50 % des métastases osseuses
- 38 % des métastases viscérales

Si nous groupons l'ensemble de nos malades présentant des métastases viscérales, la proportion ayant un antigène carcino embryonnaire élevé est de 61,8 % donc pratiquement sur le même plan que les métastases osseuses.

Cependant il paraît préférable de séparer les différents sites viscéraux afin de faire ressortir la prépondérance des localisations hépatiques que nous trouvons dans notre étude, et qui correspond aux résultats de CHU en 1973. Nous les comparons ci-dessous aux nôtres (en ayant regroupé les métastases cutanées et ganglionnaires).

Proportion de taux élevé d'antigène carcino embryonnaire :

|                            |   |      |      |
|----------------------------|---|------|------|
| Métastases hépatiques      | : | 70 % | 93 % |
| Métastases pulmonaires     | : | 57 % | 83 % |
| Métastases osseuses        | : | 63 % | 64 % |
| Métastases des tissus mous | : | 49 % | 41 % |

Travail personnel CHU et NEMOTO

En ce qui concerne l'association entre la présence d'antigène carcino embryonnaire et la différenciation cellulaire, nous avons abordé ce problème en corrélant la présence ou l'absence d'antigène carcino embryonnaire et la différenciation histologique, et deuxièmement avec la présence ou l'absence de récepteurs d'oestrogènes. Nous avons trouvé que parmi les adénocarcinomes galactophoriques différenciés 54,5 % des malades avaient une augmentation de leur taux d'antigène carcino embryonnaire à un moment donné de l'évolution, contre 49 % parmi les adénocarcinomes peu ou pas différenciés. La différence n'est pas significative.

Pour la corrélation avec les récepteurs d'oestrogènes la différence n'est pas non plus significative, mais cela n'a pas de réelle valeur car : une recherche d'antigène carcino embryonnaire a été effectuée chez 2 fois plus de malades possédant des récepteurs que chez ceux n'en possédant pas.

Notons que pour FRANCOUAL et NAMER il n'y a pas non plus de relation entre le taux d'antigène carcino embryonnaire sérique et la présence ou l'absence de récepteurs d'oestrogènes en phase initiale et métastatique. Cependant, une



relation entre antigène carcino embryonnaire élevé dans la tumeur et la présence de récepteurs d'oestrogène dans cette tumeur est noté avec une plus grande fréquence qu'en l'absence de récepteurs par ROCHMAN.

### C. LES RECEPTEURS D'OESTROGENE (ER)

L'hormonodépendance des cancers du sein est un problème crucial de la maladie, elle a été très largement étudiée (JANSEN 1980-1981) depuis que COOPER remarque en 1836 des variations de l'évolution des tumeurs mammaires au cours du cycle menstruel et que BEATSON décrit en 1892 les premières régressions de néoplasmes en phase métastatique par ovariectomie chirurgicale. Mais malheureusement une femme sur 3 seulement porteuse d'un néoplasme du sein répondra à une hormonothérapie. Le problème était de les reconnaître avant d'entamer des thérapeutiques parfois lourdes, afin que ces traitements ne soient appliqués qu'aux femmes susceptibles d'en bénéficier. Le nom de BULBROOK est associé à un "discriminant" qui devait répondre à cette question, mais sa fiabilité n'était pas suffisamment importante comme bien d'autres moyens utilisés, tel le test à la L. DOPA (SASAKI).

C'est en fait la mise en évidence des récepteurs d'oestrogène et surtout secondairement celles des récepteurs de progestérone (ces derniers sont de véritables marqueurs de la valeur fonctionnelle des cellules présentant des récepteurs d'oestrogène), qui a permis le meilleur choix des malades vis-à-vis de l'hormonothérapie. Dès 1960 JANSEN étudie les propriétés des cellules cibles des oestrogènes et aboutit quelques années plus tard à la notion de récepteurs cellulaires pour ces hormones : les récepteurs d'oestrogène. Un supplément de la revue "cancer" de décembre 1980 leurs est totalement consacrée.

La position actuelle est que la présence de récepteurs d'oestrogène est insuffisante, seule, pour définir l'hormonodépendance et que la présence simultanée de récepteurs de progestérone représente un meilleur marqueur (SAEZ 1980, Mc GUIRE 1980).

Notre étude porte sur une époque où les récepteurs de progestérone n'étaient pas recherchés de façon systématique mais seulement à titre expérimental, au moins au début. Nous n'avons à notre disposition que la recherche des récepteurs d'oestrogène. Parmi nos malades cette recherche a pu être effectuée 124 fois (40 %), 28 fois en phase initiale, 92 fois en phase avancée, 5 fois elle a été pratiquée en phase initiale et en phase avancée. Parmi ces 5 malades :

- 1 n'avait pas de récepteurs initialement, mais en avait lors de la biopsie effectuée en phase avancée. La taille du fragment en phase initia-



le était très petite et laisse un doute quant à la valeur de la négativité de la recherche. Pour la suite, nous avons considéré ce résultat comme positif.

- 3 malades ne présentaient de récepteurs ni en phase initiale, ni en phase avancée.

- 1 malade a présenté des récepteurs pour les oestrogènes dans la tumeur initiale et les fragments de biopsie de la phase avancée.

La bonne corrélation entre la présence de récepteurs ou leur absence entre la phase initiale et la phase avancée est souvent retrouvée (Mc GUIRE). Ici nous voyons que c'est le cas chez 4 malades sur 5, avec de plus un doute sur la négativité de l'un des deux résultats du premier malade.

Il n'existe pas de différence statistique ( $X_2 = 0,66\alpha >> 0,05$ ) entre la quantité de récepteurs trouvés en phase initiale et en phase avancée : respectivement 71 % et 63 %. Il n'y a pas non plus de différence significative dans la distribution de la positivité et de la négativité des récepteurs parmi les malades vivantes ou décédées.

Au total les résultats sont les suivants :

|                      |      |      |
|----------------------|------|------|
| Malades RE $\oplus$  | : 79 | 64 % |
| Malades RE $\ominus$ | : 45 | 36 % |
| Total                | 124  |      |
| Non recherchés       | 186  |      |

Et par rapport à la ménopause :

|              | <u>Castration au</u><br><u>traitement initial</u> |      | <u>Avant la ménopause</u> |        | <u>Post ménopausique</u> |        |
|--------------|---------------------------------------------------|------|---------------------------|--------|--------------------------|--------|
| ER $\oplus$  | 12                                                | 57 % | 21                        | 58,5 % | 41                       | 68,5 % |
| ER $\ominus$ | 9                                                 | 43 % | 15                        | 41,5 % | 19                       | 31,5 % |

Ces chiffres sont très proches de ceux trouvés par SAEZ sur 360 malades du Centre Léon Bérard en phase initiale ou non et par Mc GUIRE sur 1366 malades. La comparaison avec ces derniers montre pour les femmes post ménopausiques une légère différence avec un taux de 10 % supérieur. Les comparaisons sont résumées dans le tableau n° 7.

Notons que dans notre série la proportion de ER  $\oplus$  et de ER  $\ominus$  est pratiquement identique chez les femmes castrées au traitement initial et chez les femmes préménopausiques. Nous y reviendrons au moment de l'élaboration du pronostic.



Tableau n° 7

| Avant la ménopause |    |        |     |          |    | Après la ménopause |      |      |    |          |
|--------------------|----|--------|-----|----------|----|--------------------|------|------|----|----------|
| Travail personnel  |    | SAEZ * |     | Mc GUIRE |    | Travail personnel  |      | SAEZ |    | Mc GUIRE |
| Nombre malades     | %  | Nbre   | %   | %        |    | Nombre malades     | %    | Nbre | %  | %        |
| ER+                | 21 | 58,5   | 57  | 54       | 61 | 41                 | 68,5 | 161  | 63 | 78       |
| ER-                | 15 | 41,5   | 49  | 46       | 39 | 19                 | 31,5 | 93   | 37 | 22       |
| Total              | 36 |        | 106 |          |    | 60                 |      | 254  |    |          |

\* Les malades que nous avons étudiés sont compris au moins en partie dans la série de Mme SAEZ.

Enfin nous avons recherché la distribution des récepteurs d'oestrogène à l'intérieur des types de site métastatique mais deux facteurs rendent le problème délicat :

- Les recherches de récepteurs ne se font pas dans tous les sites, par exemple nous n'avons trouvé aucun malade ayant eu une biopsie hépatique pour recherche de récepteurs.

- Les sites ne sont isolés que dans un tiers des cas seulement. Nous n'avons pu tirer aucune conclusion.



### III. LE TRAITEMENT DE LA PHASE METASTATIQUE

Les 310 malades ont reçu un premier traitement. Une seule n'a reçu qu'un traitement purement symptomatique.

Le plus souvent la thérapeutique a fait appel à plusieurs agents. Au total ont été utilisées :

La radiothérapie : 112 fois (36,13 %)

La chirurgie : 72 fois (23,22 %)

La chimiothérapie : 151 fois (48,71 %)

Une hormonothérapie : 223 fois (71,93 %) comprenant 180 traitements hormonaux médicaux seuls ou en association avec 79 gestes chirurgicaux hormonaux : castration ou chirurgie surrénalienne majeure.

Après l'application de ces thérapeutiques, il existe :

50 rémissions complètes (16,18 %)

126 rémissions incomplètes (40,77 %)

133 échecs (43,04 %)

Un deuxième traitement a été institué chez 239 malades (77,1 %). Sur les 71 malades (22,9 %) qui n'ont pas eu ce deuxième traitement.

13 sont vivantes à la fin de l'étude (18,31 %) et n'en ont pas eu besoin et 57 sont décédées avant qu'il ait pu être institué. Ce deuxième traitement aussi est le plus souvent une intrication des différents agents thérapeutiques. Au total ont été utilisées :

La radiothérapie : 65 fois (27,20 %)

La chirurgie : 11 fois (4,60 %)

La chimiothérapie : 147 fois (61,50 %)

L'hormonothérapie : 176 fois (73,64 %)

Cette hormonothérapie comprend seuls ou en association des agents médicaux chez 156 malades, un geste chirurgical hormonal chez 29 malades.

2 malades n'ont reçu qu'un traitement symptomatique isolé. Donc 237 malades ont reçu 2 traitements spécifiques en phase avancée.

Les résultats observés après utilisations de ces thérapeutiques sont les suivants :

13 rémissions complètes : 5,48 %

101 rémissions incomplètes : 42,61 %

123 échecs : 51,89 %

Un troisième traitement a pu être instauré chez 166 malades (53,55 %). Sur les 73 malades (23,55 %) qui n'ont pas reçu ce traitement, 12 sont vivantes à la fin de l'étude (16,44 %) et 61 sont décédées (83,56 %) avant sa mise en route. Nous n'avions pas de renseignements sur la composition de ce traitement.

La durée d'application est donnée par la comparaison avec la date de décès ou



avec le point fixe.

En tout état de cause la complexité et la diversité des traitements effectués même en ne considérant que les 2 premiers sont si grandes et les conditions de mise en route si différentes que l'analyse n'en est guère possible et qu'il serait illusoire de vouloir tirer des conclusions quant à leur efficacité.

Ce que l'on peut dire c'est que :

1. Le délai de changement du premier traitement quelle que soit son efficacité s'échelonne de 1 à 74 mois avec une moyenne de 13 mois environ. Le délai de changement du deuxième traitement s'échelonne de 1 à 70 mois, ce qui est comparable, mais avec une moyenne légèrement inférieure à 11 mois.

2. 33 malades considérées comme des échecs au premier traitement ont eu une rémission incomplète (RI) grâce au deuxième, mais sont toutes décédées.

- Aucune malade ayant eu un échappement au premier traitement n'a pu être mise en rémission complète (RC) par un second, alors que 3 rémissions incomplètes après le premier traitement ont obtenues des rémissions complètes au deuxième et sont encore vivantes.

- Sur 50 malades en rémission complète après le premier traitement, 13 ont été des échecs du deuxième et 13 des rémissions incomplètes. Seulement 10 malades ont eu à nouveau une rémission complète à la suite d'un deuxième traitement dont 9 sont encore vivantes.

- 53 malades, échecs du premier traitement ont été des échecs du deuxième et sont toutes décédées sauf une.

Au total nous avons retenu 4 sous population parmi les 237 malades ayant reçu deux traitements au moins :

- Les malades dont le traitement a été efficace (rémission incomplète et rémission complète). Les deux fois : 81 malades (34,2 %) dont 29 sont vivantes et 2 perdues de vue.

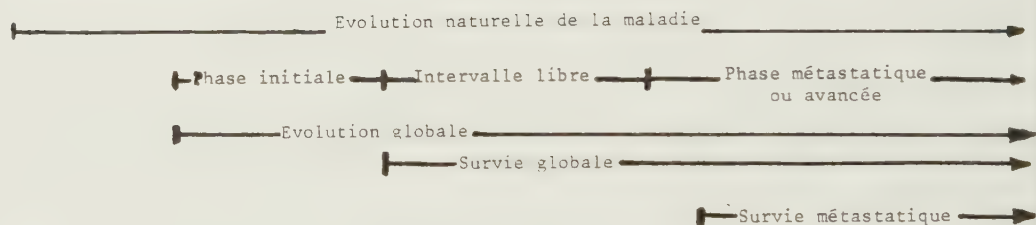
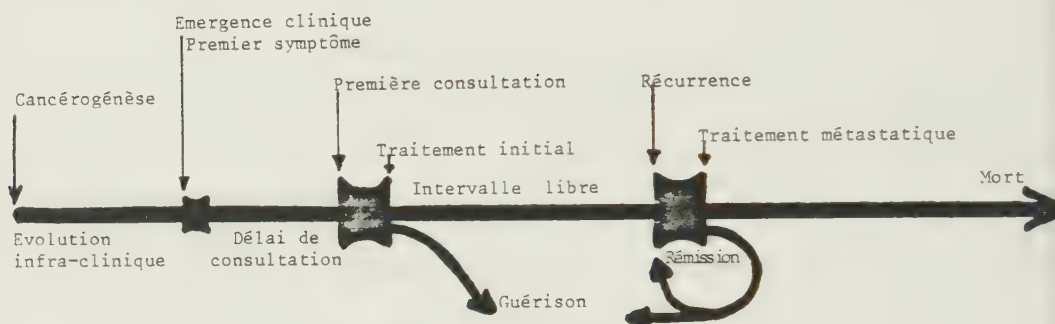
- Les malades dont le premier traitement a été efficace et le second un échec : 70 (29,5 %) qui sont toutes décédées sauf une perdue de vue.

- Les malades dont le premier traitement a été un échec mais le second efficace : 33 (13,9 %) qui sont toutes décédées.

- Les malades dont le traitement a été un échec 2 fois : 53 malades (22,4 %) dont 1 est encore vivante.

Nous avons étudié au moment du pronostic, leurs courbes de survie.

Figure n° 6 EVENEMENTS CHRONOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN



## L' E V O L U T I O N

Cette notion regroupe l'ensemble des périodes qui mène la presque totalité des femmes atteintes par ce cancer, du début de leur maladie jusqu'à leur décès. Plusieurs points de repère, représentant les faits marquants de l'histoire de la maladie, déterminent des intervalles dont l'étude permet une meilleure approche de l'évolution, et une comparaison des malades.

En effet, ces intervalles sont extrêmement variables d'une malade à une autre, certains pouvant même être complètement télescopés rendant délicate l'appréhension de la maladie. Nous avons tenté de schématiser cette évolution dans la figure n° 6. Nous étudierons successivement ces intervalles en insistant surtout sur l'évolution métastatique.

Nous rappelons que selon l'union internationale contre le cancer le terme de survie est réservé aux intervalles dont le début est déterminé par un traitement.

Nous les avons groupés en deux catégories :

- Les intervalles : l'évolution infraclinique dont nous ne parlerons pas
  - le délai de consultation
  - l'intervalle libre
  - l'évolution globale
- La survie métastatique.

### I. LE DELAI DE CONSULTATION

C'est le temps écoulé entre la date de découverte et celle du traitement initial. Si cette dernière est bien déterminée, la première ne fait appel qu'aux souvenirs et aux affirmations de la malade. La fiabilité est faible. Il semble qu'elle soit d'autant moins précise que l'histoire est ancienne, et souvent nous avons été amené à confondre date de découverte et date de traitement faute de renseignements. Cependant, un tel délai est important à prendre en compte lorsqu'il n'y a pas eu de traitement initial, c'est-à-dire lorsque les malades ont été vues en phase avancée lors de la première consultation : il s'agit alors du temps écoulé entre la date de découverte et la récurrence. Il représente pour ces malades un équivalent approximatif de l'intervalle libre.



Pour les malades ayant eu un traitement et dont le délai est connu, ce délai moyen est de 8 mois :

64 % sont traitées dans les six mois

16 % attendent six mois à un an

15 % attendent un à deux ans

enfin, près de 2 % attendent 5 ans et plus pour se faire traiter.

Une malade a attendu 10 ans et demi.

Pour les malades n'ayant pas eu de traitement en phase initiale, nous avons vu que parmi elles 17 sont vue d'emblée en phase métastatique et la notion de délai avant la récurrence n'est pas connue. Pour les 45 autres, ce délai est extrêmement variable avec une distribution régulière allant de 2 à 150 mois (c'est-à-dire 12 ans et 4 mois). Le délai moyen est de 2 ans et demi.

On voit donc qu'il est plus long que le délai avant le traitement initial.



## II. L'INTERVALLE LIBRE (11)

Il représente le temps écoulé entre la date du traitement initial et la date de la première récidive. UIAC. C'est une notion fondamentale dans l'évolution du cancer du sein. En effet, il s'agit d'un reflet assez précis de la vitesse de croissance de la tumeur : Dans une étude de 1967, Mc DIVITT a rapporté le taux d'apparition de cancers du sein après excision d'un cancer insitu; pendant les 24 ans qui ont succédé à cette intervention, 10 % des malades ont présenté un cancer du sein et le délai médian a été de 13 ans. TUBIANA en tire la conclusion que l'apparition du cancer correspond au temps mis par les cellules laissées en place pour se développer, et que ce délai est compatible avec un temps de doublement du nombre des cellules cancéreuses de l'ordre de 3 à 4 mois dans ce cas particulier. On voit ainsi la relation entre l'intervalle libre et la vitesse de croissance.

La répartition de nos malades par rapport à l'intervalle libre est la suivante :

10 malades (4 %) ont un intervalle libre inférieur à 3 mois

90 malades (36,3 %) ont un intervalle libre compris entre 3 et 18 mois

91 malades (36,7 %) ont un intervalle libre compris entre 18 et 36 mois

57 malades (23 %) ont un intervalle libre supérieur à 36 mois

248 malades traitées

L'intervalle libre médian est de 21,5 mois.

L'intervalle libre moyen est de 30 mois (2,5 ans) avec un intervalle libre maximum de 16 ans et 4 mois et un intervalle libre minimum de moins d'un mois. Ici apparaît une fois de plus l'étonnante variabilité de l'évolution du cancer du sein. SUTTON a décrit un cas de récidive 35 ans après mastectomie et curage axillaire. L'intervalle libre moyen trouvé par DI PIETRO est de 26 mois ce qui est peu différent des constatations que nous faisons.

Nous n'avons pas trouvé de différence ( $p > 0,05$ ) par rapport au nombre de sites métastatiques atteints, entre les malades ayant des intervalles libres plus ou moins longs, comme si l'importance de l'extension n'intervenait pas dans la longueur de l'intervalle libre.

En ce qui concerne la relation de l'intervalle libre avec les types de sites métastatiques nous avons trouvé que :

- 52,6 % des métastases hépatiques et 54,6 % des métastases neurologiques apparaissent entre 3 et 18 mois.

- Cette fréquence est un peu moins grande pour les récidives tumorales, cutanées et controlatérales (un peu moins de 50 %) mais ces sites appa-

Tableau n° 8      INTERVALLE LIBRE EN FONCTION DES TYPES DE SITE METASTATIQUES INITIAUX

|                                         | FOIE          | OS            | POUMON        | ABDOMEN       | S N C         | TUMORAL     | REC<br>CUTANÉE | GANGLION     | SEIN         |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------|--------------|--------------|
| Intervalle libre entre<br>3 et 18 mois  | 20<br>52,6 %  | 29<br>33 %    | 23<br>35,5 %  | 0             | 6<br>54,6 %   | 9<br>45 %   | 46<br>48,9 %   | 29<br>36,7 % | 17<br>46 %   |
| Intervalle libre entre<br>18 et 36 mois | 11<br>28,9 %  | 37<br>42 %    | 28<br>43 %    | 9<br>56 %     | 3<br>27,3 %   | 7<br>35 %   | 25<br>26,6 %   | 30<br>38 %   | 9<br>24,3 %  |
| Intervalle libre ><br>à 36 mois         | 7<br>18,5 %   | 22<br>25 %    | 14<br>21,5 %  | 7<br>44 %     | 2<br>18,1 %   | 4<br>20 %   | 23<br>24,5 %   | 20<br>25,3 % | 11<br>29,7 % |
| TOTAL                                   | 38<br>70,40 % | 88<br>65,70 % | 65<br>76,50 % | 16<br>66,70 % | 11<br>91,70 % | 20<br>100 % | 94<br>63,5 %   | 79<br>60,3 % | 37<br>71,2 % |
| Pas de traitement<br>ou IL < 3 mois     | 16<br>29,60 % | 46<br>34,30 % | 20<br>23,50 % | 8<br>33,30 %  | 1<br>8,3 %    | 0<br>0 %    | 54<br>36,5 %   | 52<br>39,7 % | 15<br>28,8 % |
| TOTAL DES MALADES<br>PAR SITE           | 54            | 134           | 85            | 24            | 12            | 20          | 148            | 131          | 52           |

raissent eux aussi plus souvent avec un intervalle libre court (3 à 18 mois).

- Pour les autres sites : Os, poumons, abdomen, le maximum de fréquence se situe après un intervalle libre de 18 à 36 mois puisque 42 % des métastases osseuses, 43 % des métastases intrathoraciques et 56 % des métastases abdominales apparaissent dans ce laps de temps.

- Enfin les récidives ganglionnaires apparaissent pratiquement aussi souvent après un intervalle libre de 3 à 18 mois que dans un intervalle libre de 28 à 36 mois.

Le tableau n° 8 donne la distribution précise des types de sites en fonction de l'intervalle libre.

La corrélation entre la longueur de l'intervalle libre et la présence ou non de récepteurs d'oestrogènes, montre qu'il y a plus de malade ER - 50 % ayant un intervalle libre court, que de ER + 31,4 %, mais les effectifs impliqués, 17 et 16 respectivement ne nous permet que de conclure à une signification douteuse ( $\epsilon = 1,723 \alpha < 0,08$ ).

Nous avons comparé aussi la médiane du délai de décès des différents groupes d'intervalle libre classé de 3 mois en 3 mois. Elle augmente constamment au fur et à mesure que l'intervalle libre augmente, sauf celle du groupe d'intervalle libre inférieur à 3 mois qui est comparable avec celle des groupes d'intervalles libres compris entre 24 et 36 mois. Nous ne donnons pas les résultats, qui en fait n'ont pas de valeur en eux-mêmes, mais nous ont simplement permis de répartir les différents intervalles libres selon les groupes pris en référence :

Intervalle libre < 3 mois

Intervalle libre compris entre 3 et 18 mois

Intervalle libre compris entre 18 et 36 mois

Intervalle libre supérieur à 36 mois.

Nous donnons au moment de l'étude des facteurs pronostiques, la médiane de survie de chacun de ces groupes, élément qui lui, à une valeur propre. Nous avons regroupé les femmes ayant un intervalle libre inférieur à 3 mois avec les femmes n'ayant pas eu de traitement car on peut estimer, suivant en cela CUTLER et GEORGE, que leur délai de décès n'est pas comparable avec celles ayant un intervalle libre légèrement plus long et que l'on doit les étudier séparément. On peut considérer que, au moment du diagnostic et du traitement, elles étaient très proches de la phase avancée et donc qu'elles sont plus comparables avec les femmes n'ayant pas eu le temps d'être traitées. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de les étudier ensemble et non pas d'assimiler ces femmes ayant un intervalle libre pratiquement nul avec celles qui ont un intervalle libre court.

Tableau n° 9

| Auteurs                     | Total des malades | % de survie depuis l'apparition du cancer |       |        |        |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-------|--------|--------|
|                             |                   | 3 ans                                     | 5 ans | 10 ans | 15 ans |
| GREENWOOD<br>1926           | 651               | 34                                        | 16    | —      | —      |
| DALAND<br>1927              | 100               | 40                                        | 22    | 5      | 0      |
| FORBER<br>1931              | 64                | 30                                        | 17    | —      | —      |
| NATHANSON and WELCH<br>1936 | 100               | 40                                        | 18    | 5      | 0      |
| WADE<br>1946                | 26                | 19                                        | 12    | 8      | 3,8    |
| PHILLIPS<br>1959            | 181               | 44                                        | 29    | 6,6    | —      |
| BLOOM et RICHARDSON<br>1962 | 250               | 44                                        | 18    | 3,6    | 0,8    |
| Travail personnel           | 310               | 65                                        | 41    | 17     | 10     |

Survie de malades porteuses de cancers du sein non traités, selon plusieurs auteurs, d'après BLOOM.

Comparaison avec l'évolution globale de nos malades (toutes ont été traitées).

### III. L'EVOLUTION GLOBALE

Elle représente le temps écoulé entre la date de la découverte et la mort.

Sur le plan historique c'est BLOOM en 1962 et 1968 qui a effectué les études les plus connues sur l'évolution globale des cancers du sein en faisant une comparaison entre les cancers traités et non traités, et en reprenant les études de plusieurs auteurs ayant étudiés les cancers du sein non traités. Ses résultats sont reportés dans le tableau n° 9.

La survie moyenne de ses malades est de 39,9 mois avec une médiane de survie à 2,7 ans.

20 % de survivantes à 5 ans

5 % de survivantes à 10 ans

Nos résultats sont les suivants : Ils sont résumés dans la figure n° 7.

41 % de survivantes à 5 ans

17 % de survivantes à 10 ans

Survie moyenne 5 ans

Médiane de survie : 4 ans.

Rappelons que ces résultats ne concernent que des malades ayant récidivé. Il faut remarquer que ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux des 800 malades de DI PIETRO qui sont :

52 % de survivantes à 5 ans

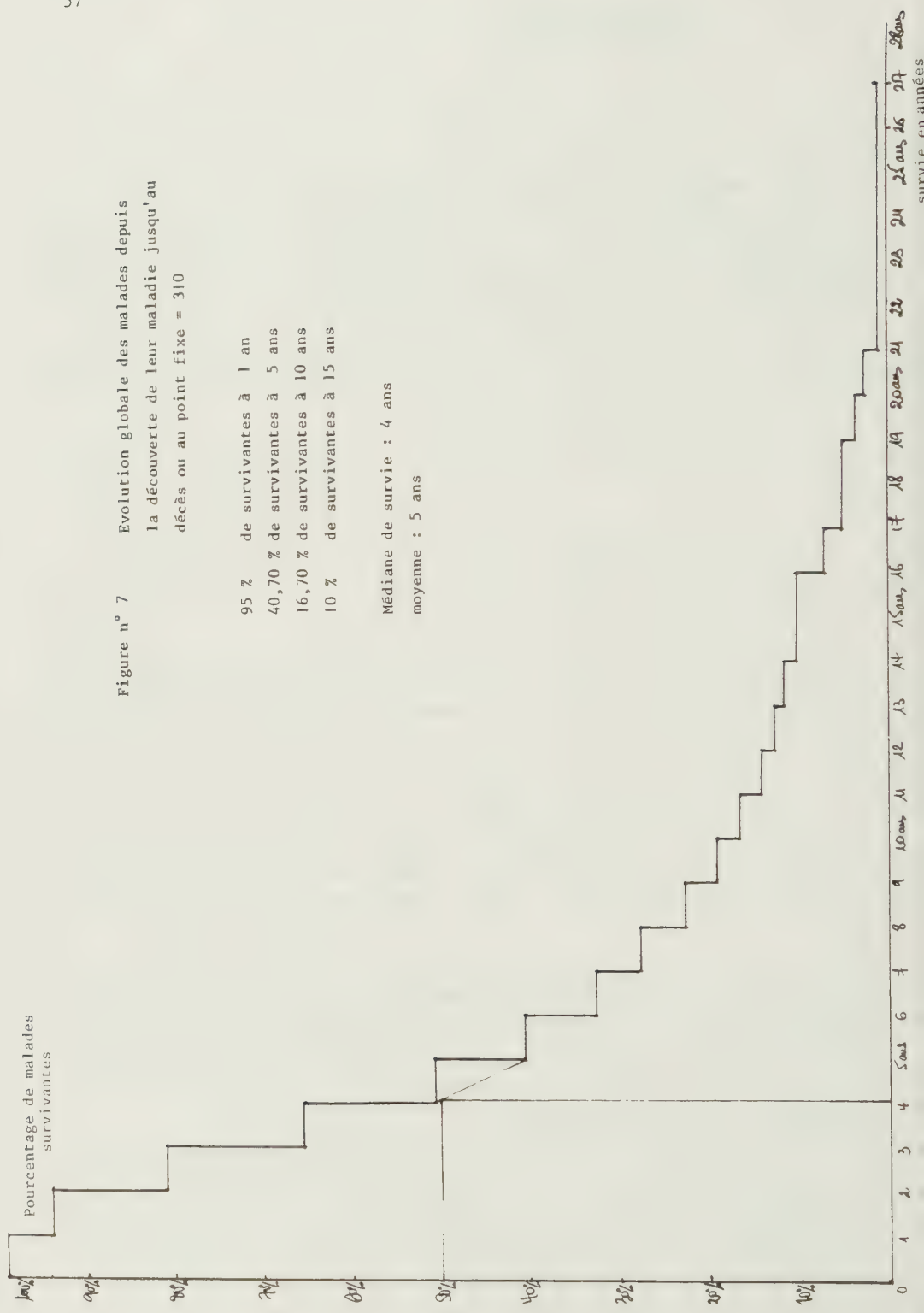
26 % de survivantes à 10 ans

avec une médiane de survie à 5 ans et 2 mois, mais ces chiffres sont ceux d'une survie, c'est-à-dire définie après mise en route du traitement; il faut donc au moins, si l'on veut les comparer, tenir compte du délai de consultation.

Mac KAY donne lui aussi sur des malades suivies et traitées entre 1938 et 1956 une évolution globale de 52 % de survivantes à 5 ans. C'est ce qui permettait à BLOOM de conclure à une amélioration de la survie grâce au traitement, c'est ce que pense aussi DI PIETRO. Cependant on sait qu'il est extrêmement difficile de comparer des malade ayant reçu à des époques différentes et de plus étudiées par des travaux rétrospectifs.

La comparaison des résultats de notre étude, ainsi que celle de DI PIETRO, avec le travail de Mac KAY permet de dire que les différences ne sont pas très grandes, que l'on compare des malades à tous les stades, ou seulement des malades ayant récidivé. Cela démontre encore le risque pour une femme atteinte de cancer du sein de mourir de son cancer. Pour corroborer cette affirmation 2 faits sont à souligner :

Figure n° 7 Evolution globale des malades depuis la découverte de leur maladie jusqu'au décès ou au point fixe = 310



- Les taux de survie du cancer du sein ne progressent plus depuis vingt ans (CUTLER et MYERS) et même depuis l'apparition de l'adriamycine (PATERSON).

- La comparaison de la durée de l'évolution globale de nos malades selon qu'elles ont reçu un traitement à leur phase initiale ou non (figure n° 8). On note que la différence de survie est nette au début (elle est significative à 1 an) puis s'atténue au cours de l'évolution, et la comparaison globale par le test de Log Rank n'est pas significative.

Ainsi le bénéfice du traitement apparaît-il net au début de la maladie, mais s'atténue au cours de l'évolution.

D'après CAMPOS le risque de mourir du fait du cancer du sein ne diminue pas avec le nombre des années, il serait même exprimé sur le plan mathématique par une fonction logarythmique.



Figure n° 8  
EVOLUTION GENERALE des malades  
en fonction du traitement ou non en  
phase initiale

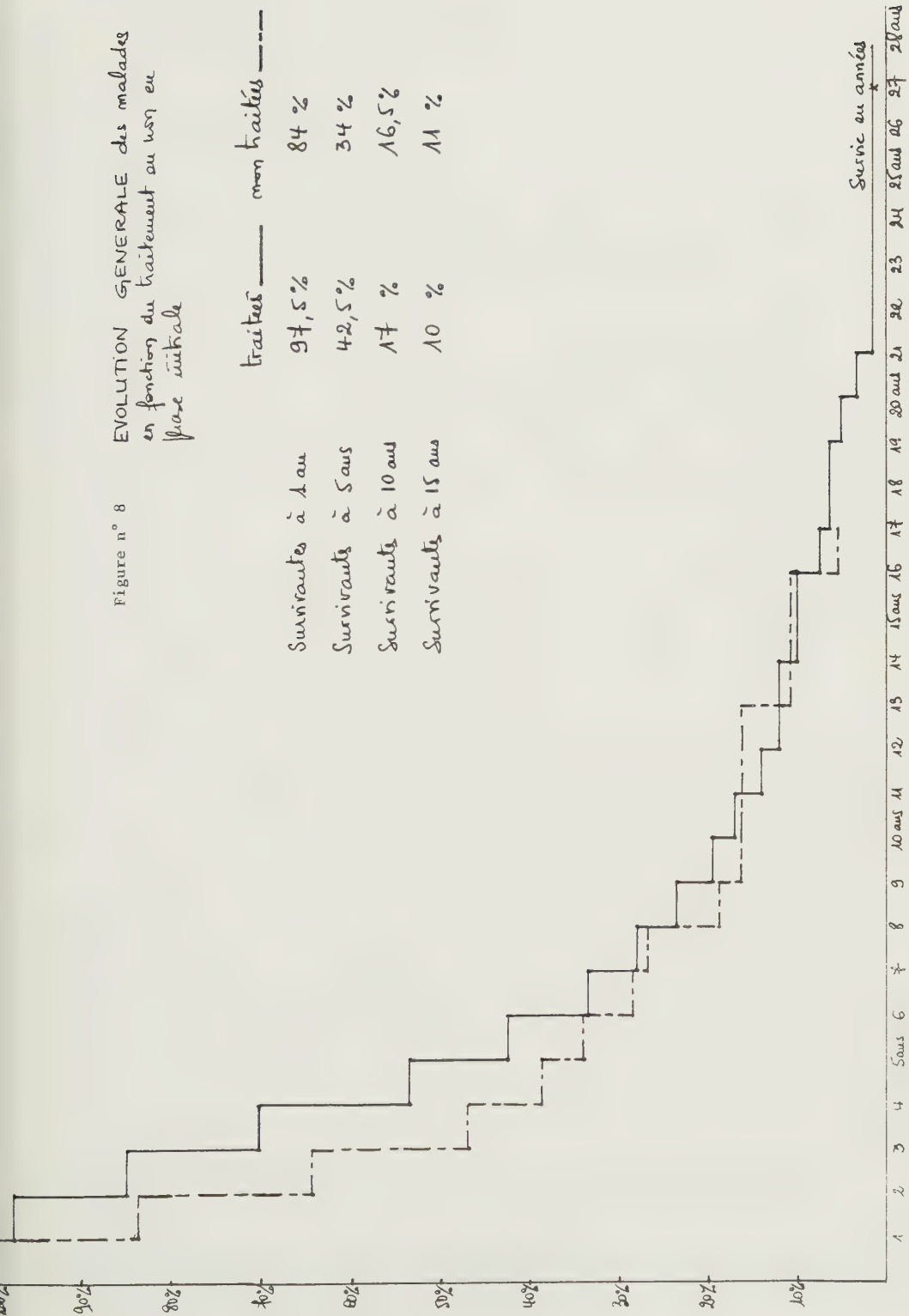
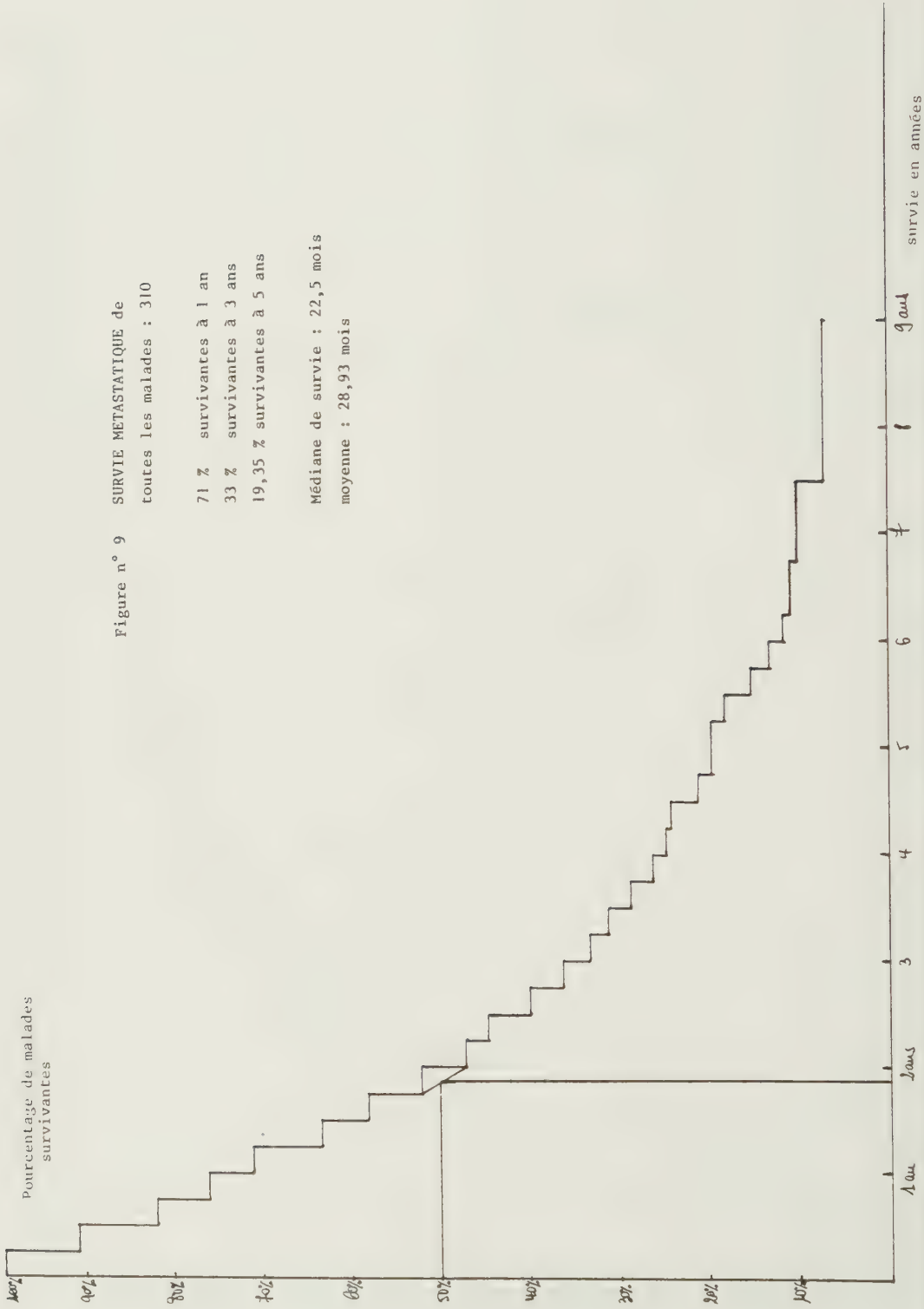


Figure n° 9 SURVIE METASTATIQUE de  
toutes les malades : 310

71 % survivantes à 1 an  
33 % survivantes à 3 ans  
19,35 % survivantes à 5 ans

Médiane de survie : 22,5 mois  
moyenne : 28,93 mois



#### IV. SURVIE EN PHASE METASTATIQUE

Elle représente le temps écoulé entre la date de traitement de la première récidive et le décès. UIAC.

La courbe de survie actuarielle est représentée sur la figure n° 9.

Les pourcentages de survivantes sont donnés ci-dessous. Ils sont comparés à ceux d'une série de 261 malades étudiées par SHIMKIN en 1954.

Pour notre série il s'agit d'un taux de survie à partir d'un calcul actuariel.

##### Taux de survivantes

|       | Travail personnel<br>310 | SHIMKIN<br>261 |
|-------|--------------------------|----------------|
| 1 an  | 71 %                     | 42 %           |
| 2 ans | 47 %                     | 22 %           |
| 3 ans | 33 %                     | 17 %           |
| 4 ans | 25 %                     | 15 %           |
| 5 ans | 19 %                     | 9 %            |
| 6 ans | 12 %                     | 7 %            |
| 7 ans | 10 %                     | 6 %            |
| 8 ans | 7 %                      | 5 %            |

La moyenne de survie est de 29 mois.

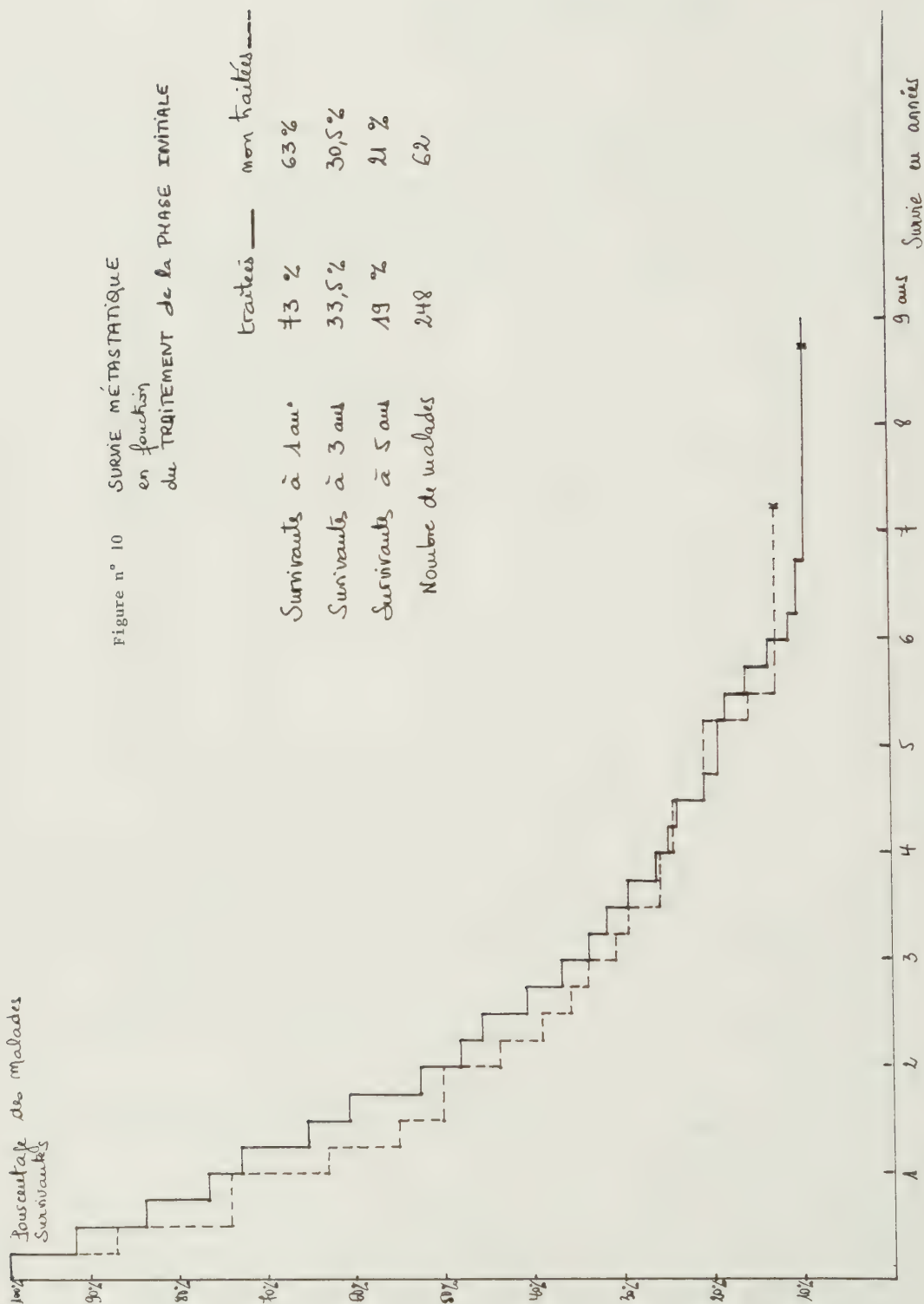
La médiane de survie est à 22,5 mois, soit un peu moins de 2 ans.

La comparaison entre les deux études montre un taux de survie meilleur parmi les malades de notre étude, mais il est difficile de donner les raisons précises : les malades vivent à deux époques éloignées de plus de 25 ans, les conditions d'admissions sont différentes, il s'agit de deux études rétrospectives. En tout état de cause il serait dangereux de penser que seules les modalités thérapeutiques différentes sont à l'origine de ces différences.

Au total pour fixer les idées on peut dire que plus de 50 % des malades sont décédées à deux ans, que 1/4 des malades est encore en vie à 4 ans et que 1/5 est encore en vie à 5 ans.

La comparaison des survies en phase métastatique, que les malades aient eu ou non un traitement en phase initiale (figure n° 10) ne montre aucune différence (Log Rank test  $p > 0,05$ ). Une fois que les malades ont récidivé le traitement de la phase initiale n'intervient pas, cette donnée était prévisible puisque le traitement locorégional n'a aucune visée pathogénique et n'influence pas le cours des cellules ayant déjà métastasé.

Figure n° 10 SURVIE MÉTASTATIQUE  
en fonction  
du TRAITEMENT de la PHASE INITIALE



## C O N C L U S I O N

En conclusion de cette première partie, nous pouvons retenir plusieurs éléments.

Pour les sites métastatiques nous retrouvons la fréquence bien connue des métastases cutanées et osseuses au moment de la phase avancée, et l'association de ces métastases entre elles. L'extension métastatique est pratiquement inéluctable et progresse par l'envahissement de nouveaux sites au cours de l'évolution. Il semble que parmi nos malades les sites viscéraux progressent plus vite et en proportion plus importante que les autres sites. Cette constatation est particulièrement nette pour les métastases du système nerveux central qui sont multipliées par 6 et pour les métastases hépatiques par 3 entre le début de la phase métastatique et la fin de l'évolution.

En ce qui concerne les récepteurs d'oestrogène nous retrouvons la proportion de malades ayant des récepteurs tumoraux tant à la période préménopausique (58 %) qu'à la période post ménopausique (68 %) mais nous n'avons pu préciser leur relation avec les différents sites métastatiques. Il semble qu'ils soient plus souvent présents dans les formes plus différenciées sur le plan histologique mais de façon non probante.

Nous avons retrouvé la fréquence avec laquelle les métastases hépatiques et osseuses sont associées à un taux élevé d'antigène carcino embryonnaire, mais la présence d'un taux élevé de cet antigène dans le sang apparaît aussi être en relation avec l'importance de l'extension métastatique, c'est-à-dire de la masse tumorale.

En ce qui concerne la durée de l'évolution de la maladie, nous avons vu que 41 % des malades survivent à 5 ans depuis la date d'apparition de leur cancer, et que la durée de la survie en phase métastatique reste extrêmement courte puisque plus de 50 % des malades sont décédées deux ans après le début de la récurrence. Deux observations sont à formuler à la suite de ces constatations :

Il n'y a pas de différence très importante entre ces résultats concernant l'évolution globale de malades ayant eu des métastases et ceux d'études réalisées sans se restreindre aux malades ayant récidivé (environ 10 % de survivantes de plus à cinq ans). Ce qui veut dire que le risque de décès dans le cancer du sein est bien lié dans la majeure partie des cas à



la survenue des métastases (EDERER).

Deuxièmement la durée de survie en phase métastatique n'apparaît pas avoir été améliorée de façon très nette ces dernières années. Nous ne pouvons juger de la valeur des thérapeutiques employées, cependant nous avons eu l'impression au cours de ce travail, tout comme le pense PATERSON, que si ces traitements ne modifient guère la durée de la survie, ils ont profondément modifié les conditions, et en particulier le confort de cette survie, au moins pour certaines malades.



LES FACTEURS

PRONOSTIQUES



"Rien n'est plus déconcertant que l'évolution des cancers du sein" c'est ainsi que GORINS commence le chapitre sur le pronostic de son livre : Le cancer du sein. J.E. DEVITT a intitulé un de ses articles "le comportement énigmatique du cancer du sein" \*

Ces deux phrases résument bien les difficultés du pronostic : A la fois le peu d'éléments certains, le nombre de paramètres considérés et la complexité de l'analyse du fait de l'interpénétration des paramètres entre eux.

Nous avons dans ce chapitre envisagé les différents facteurs pronostiques utilisés, ceux que nous avons choisis et nos résultats.

Enfin nous avons essayé de tirer quelques notions pratiques.

\* "The enigmatic behavior of breast cancer" (In english in the text)



## LES DIFFERENTS FACTEURS PRONOSTIQUES

On peut regrouper les facteurs pronostiques en deux grandes catégories selon leur rapport avec la tumeur elle-même ou avec la malade, c'est-à-dire avec le contexte dans lequel se développe la tumeur. Sur le plan théorique les facteurs dépendant de la tumeur sont au nombre de quatre : la rapidité de la croissance tumorale, l'évaluation de la masse tumorale, les caractéristiques biologiques de la tumeur et sa différenciation (le troisième facteur est en relation avec les deux précédents et surtout avec le premier) et enfin le site de la métastase. Le contexte tumoral, lui, est lié à l'âge, la ménopause, l'état immunitaire. Nous en avons rapproché le problème des thérapeutiques. Enfin nous parlons d'autres facteurs moins souvent rapportés.

### I. LES FACTEURS LIES A LA TUMEUR

#### A. LA VITESSE DE CROISSANCE TUMORALE

En se servant d'un modèle exponentiel pour expliquer la croissance tumorale, à partir de la taille de nodules cutanés de récidive PHILIPPE et LEGAL trouvent un temps de doublement moyen de 40 jours, mais surtout deux populations de malades : la première, rapide avec un temps de doublement moyen de 25 jours, la seconde, lente, avec un temps de doublement moyen de 93 jours. Dans le groupe rapide les cancers encéphaloïdes ont un temps de doublement plus bas que les squirrhes, ce qui est en accord avec les données cliniques sur l'évolution de ces formes.

Une autre façon d'aborder le problème a été la détermination de l'index de marquage à l'intérieur du tissu tumoral. STRAUS estime que la vitesse de croissance d'un cancer chez un patient donné est relativement homogène au cours de l'évolution. MEYER et plus récemment TUBIANA trouvent une réelle valeur pronostique de l'index de marquage corrélée avec l'Intervalle Libre et la survie.

Sur le plan pratique, et seulement pour les cancers mammaires en phase avancée, c'est l'Intervalle Libre qui est le reflet de la vitesse de croissance de la tumeur. Depuis longtemps l'Intervalle Libre est considéré comme un facteur pronostique en phase métastatique, d'ailleurs associé à une valeur



d'hormonodépendance. CUTLER, puis GEORGE insistent récemment encore sur la valeur pronostique de cet intervalle libre en distinguant comme nous l'avons fait une partie des malades ayant un intervalle libre très court.

## B. L'EVALUATION DE LA MASSE TUMORALE

Au moment de la phase initiale du cancer du sein c'est la classification TNM qui tente de répondre à ce problème (CUTLER et BLACK). Au cours de la phase avancée le problème est bien différent. Toutefois, il semble que l'importance du stade TNM de la tumeur initiale garde sa valeur : NAMER en étudiant les facteurs pronostiques de la phase initiale, au moment de la phase avancée rapporte que la taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis au moment du cancer primitif conserve une valeur pronostique une fois survenue la phase métastatique. Mais ces facteurs ne permettent pas d'évaluer la masse tumorale en phase métastatique, le facteur qui semble actuellement se rapprocher le plus de ce but est la quantification du nombre de sites envahis. C'est encore CUTLER qui en 1969 insiste sur ce point, ensuite les études de GEORGE, en 1978, de SWENERTON en 1979 et de NASH en 1980 reprennent ce problème. Notons à ce propos que ces quatre études envisagent de façon très complète l'aspect du pronostic du cancer du sein et nous nous en sommes largement inspiré tout au long de ce travail.

## C. LES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA TUMEUR ET SA DIFFERENCIATION

### 1. La différenciation histologique

Au moment de la phase initiale, c'est BLOOM qui a insisté sur la valeur de la différenciation cellulaire dans le pronostic du cancer du sein, avec une différence de survie significative en faveur des cancers bien différenciés (Grade I) par rapport aux cancers indifférenciés (Grade III).

Un pronostic cytologique est aussi étudié par certains auteurs (MOURIQUAND), fondé sur la différenciation cellulaire.

Enfin au Centre Léon Bérard est appliquée une technique dite "de la grille" (NOEL) en association avec l'étude de la morphologie cellulaire.

Au moment de la phase avancée BERG compare pour les opposer deux formes particulières sur le plan histologique : un groupe de cancer avec des



noyaux très anaplasiques et des cellules bien différenciées et un groupe de cancers médullaires. Les premiers métastasent rapidement et grossissent lentement, les seconds métastasent lentement mais grossissent très vite.

Ceci tendrait à prouver l'influence, en phase avancée, de la différenciation histologique.

## 2. Les récepteurs d'oestrogènes

Nous l'avons vu, les récepteurs d'oestrogènes sont reconnus pour leur valeur pronostique depuis ces dernières années (FURMANSKI). Mc GUIRE en 1978 estime que les malades ER  $\ominus$  ont un intervalle libre plus court et une survie moins longue que les malades ER  $\oplus$ . Des essais d'amélioration de la prédictibilité ont été fait dans le sens d'une quantification du taux de récepteurs d'oestrogènes (LIPPMAN). Pour KIANG et pour GAPINSKI, le fait que le taux de récepteurs soit élevé augmente en outre la réponse à l'hormone et à la chimiothérapie. Mais actuellement de nombreux auteurs insistent surtout sur la meilleure valeur pronostique des récepteurs de progestérone (PICHON) et surtout sur leur plus grande valeur de prédiction de l'hormonodépendance (SAEZ-DEGEN-SHEIN-YOUNG).

En phase avancée de la notion de prédiction de l'hormonodépendance par les récepteurs d'oestrogènes et de progestérone est bien admise aussi (PARIDAENS) mais les études portant sur la valeur pronostique de ces récepteurs sont beaucoup moins fréquentes : Récemment SAMAAAN vient de montrer sur une étude de 217 malades que les malades ER  $\oplus$  avaient une survie meilleure que les malades ER  $\ominus$  même après la récurrence. Mais la survie est comptabilisée depuis le traitement initial et il ne s'agit donc pas d'une survie en phase métastatique.

## 3. L'Antigène carcino embryonnaire

Le pourcentage de malades en phase initiale chez lesquelles l'antigène carcino embryonnaire est élevé est généralement beaucoup plus faible que chez les malades en phase métastatique. TORMEY recense 30 % de malades N + ayant un antigène carcino embryonnaire élevé en post opératoire et 74 % en phase métastatique. HAAGENSEN trouve que les malades ayant un antigène carcino embryonnaire modérément élevé font des récurrences dans une proportion plus importante que la moyenne. Cependant le plus souvent les auteurs insistent davantage sur la valeur de surveillance de l'antigène carcino embryonnaire (au niveau diagnostique et thérapeutique) que sur sa valeur pronostique (HENRY-HAAGENSEN-



STEWARD). SMITH trouve malgré tout une différence mais non significative du taux d'antigène carcino embryonnaire entre les malades ayant un envahissement ganglionnaire et celles ayant un envahissement extra ganglionnaire. Cependant les variations de l'élévation ne sont pas corrélées avec la détérioration de l'état clinique.

#### D. LES SITES METASTATIQUES

La valeur pronostique de la localisation métastatique est certainement la plus anciennement connue; SHIMKIN, RATZKOWSKI le mettent déjà en évidence, et elle est toujours admise (DI PIETRO-ZIMM) même si cela est un peu plus nuancé par certains auteurs (VALAGUSSA). La vision traditionnelle est représentée dans cette formule : le pronostic est de gravité croissante dans l'ordre suivant : localisations aux parties molles, localisations osseuses, métastases viscérales :

parties molles > os > viscères

Ce sont, avec le nombre de sites, les seuls facteurs pronostiques spécifiques de la phase métastatique.



## II. LE CONTEXTE TUMORAL

### A. L'AGE

Ce facteur a souvent été étudié dans l'intention de lui trouver une valeur pronostique. Mais en fait cette hypothétique valeur n'est pas prouvée, importante pour les uns, elle est réfutée par d'autres. Au total, si elle existe elle ne paraît pas prépondérante.

### B. LA MENOPAUSE

L'étude de sa valeur pronostique s'intègre dans le cadre de la dépendance hormonale de certains néoplasmes mammaires. Ici encore les résultats ne sont pas toujours concordants. Ils sont variables d'une étude à l'autre. L'importance de la valeur de ce facteur est de plus très liée à d'autres éléments soit plus généraux tel que l'âge des malades, soit plus précis tel que la recherche des récepteurs d'oestrogènes. Malgré tout la ménopause reste un point de repère fondamental dans l'évolution des cancers du sein et dans la stratégie thérapeutique utilisée.

### C. LES REACTIONS IMMUNITAIRES DE L'HOTE

La réaction lymphocytaire au niveau tumoral a été étudiée. ALDERSON pense que les infiltrats de cellules immunitaires intra et péri-tumoraux ont une signification pronostique plus importante que les modifications cellulaires du ganglion axillaire.

A un niveau plus pratique PAPATESTAS estime que la présence de plus de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> est un élément favorable, plus souvent retrouvée chez les femmes ayant des néoplasmes peu étendus. HORTOBAGYI vient de rapporter que la réponse cutanée à certains antigènes serait un facteur pronostique indépendant et pourrait être intégrée au bilan préthérapeutique.

### D. LES THERAPEUTIQUES UTILISEES

La réponse à la thérapeutique a souvent été considérée comme un fac-



teur pronostique de grande importance tant sur la durée de la rémission que sur la durée de la survie. De nombreuses publications sont consacrées à ce problème. Nous ne citerons que celle de NASH que nous avons vu à plusieurs reprises, celles de POUILLART dès 1976 qui estime que la réponse à la chimiothérapie augmente la durée moyenne de survie, et celle de LEGHA pour lequel les malades ayant répondu à une hormonothérapie sont répondeuses plus souvent et plus longtemps à la chimiothérapie. L'analyse de toutes ces données est très délicate.

Il n'est pas de notre propos de l'envisager véritablement, d'autant que nous avons vu que pour nos malades, il ne nous a pas été possible d'analyser l'efficacité des thérapeutiques des unes par rapport aux autres.



### III. LES AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES

La valeur pronostique de nombreux facteurs a été testée dans leur capacité à prédire la survie des néoplasmes mammaires. Citons à titre anecdotique :

- . La présence de corpuscules de Barr dans la tumeur serait un facteur de meilleur pronostic (BORAH).

- . L'influence du sexe du premier enfant. Selon JURET si celui-ci est un garçon le pronostic serait meilleur; ce fait est démenti par ELWOOD!

- . Absence d'influence de l'obésité sur le pronostic. SOHRABI.

D'autres facteurs sont plus importants :

Pour SWENERTON et pour HORTOBAGYI il existe une valeur pronostique importante du nombre des plaquettes dans le sang, de l'amaigrissement et de l'état général (performance status des anglo-saxons). Il existe une différence significative entre la survie des malades ayant un amaigrissement inférieur à 5 kg et celles ayant un amaigrissement supérieur à 10 kg. Il existe aussi une différence significative entre la survie des malades en bon état général (groupe 1) et celle des malades partiellement ou complètement alités (groupes 3 et 4). Ces résultats sont retrouvés par BULL, TAYLOR et par GEORGE.



## FACTEURS PRONOSTIQUES UTILISES DANS NOTRE ETUDE

### ET RESULTATS

Parmi ces différents facteurs nous avons été amenés à faire un choix. La sélection des facteurs que nous avons utilisés a été à la fois :

- guidée par nos objectifs : Evaluer les facteurs les plus discriminants, et ceci à la phase métastatique,
- et imposée par les données dont nous disposions dans les dossiers des malades étudiées.

Nous avons donc étudié les facteurs suivants :

- Concernant le contexte métastatique : l'Age, la ménopause, les lymphocytes périphériques, les thérapeutiques utilisées.
- Concernant la tumeur elle-même : sa différenciation histologique, les récepteurs d'oestrogènes, l'antigène carcino embryonnaire, l'intervalle libre, le type de sites et le nombre de sites envahis.

Pour déterminer s'il existait des différences dans les survies de ces sous populations de malades, nous avons comparé leurs courbes de survie établies en méthode actuarielle. Nous avons pour toutes les courbes, comparé le pourcentage de malades survivantes en fonction de la survie en années, mais l'unité de l'intervalle de temps est de 3 mois. Nous avons toujours utilisé ce même type de courbe.

### I. FACTEURS PRONOSTIQUES CONCERNANT LE CONTEXTE METASTATIQUE

#### A. L'AGE

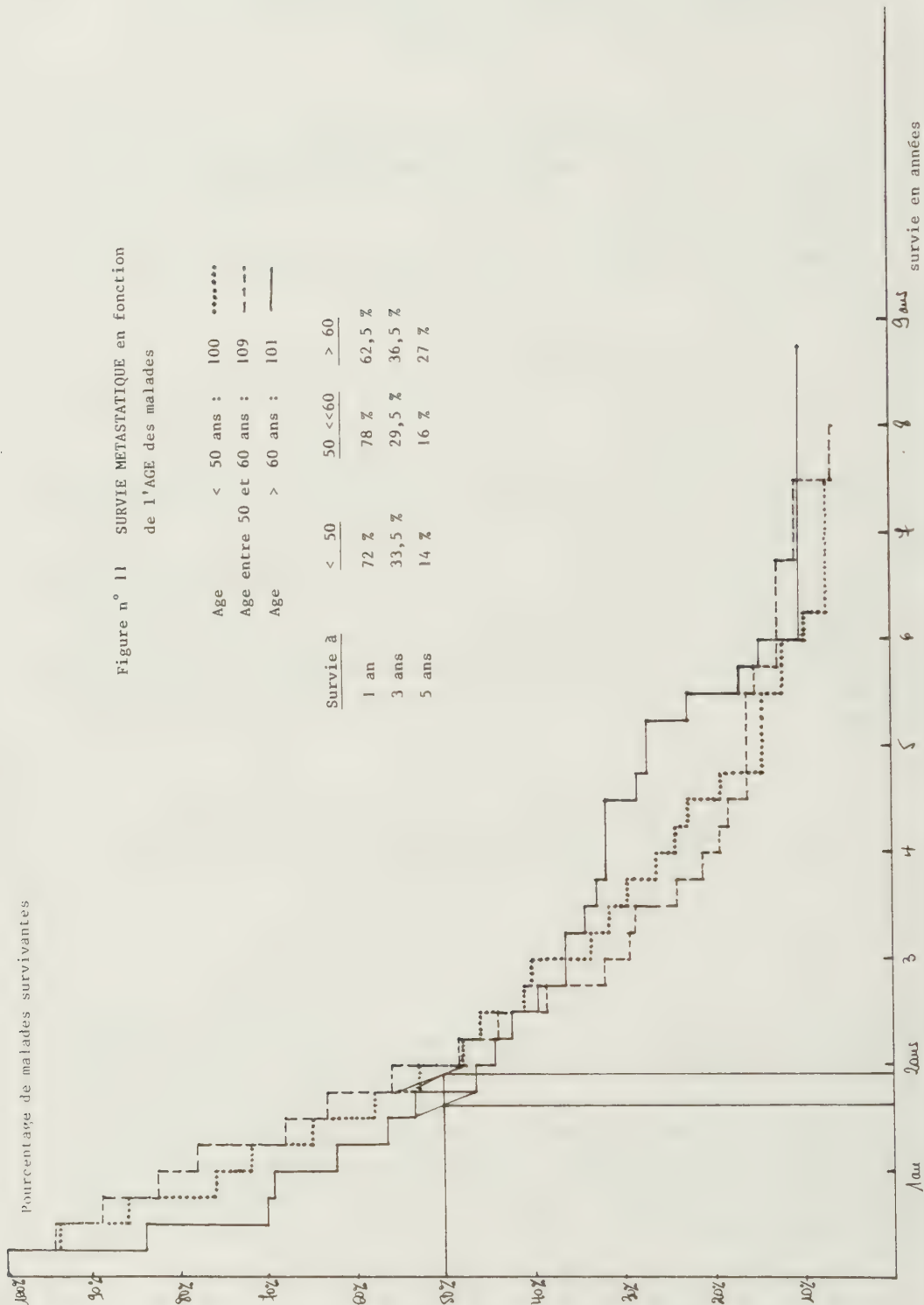
La signification pronostique de l'âge des malades n'est absolument pas certaine et variable d'une étude à l'autre. Pour NASH l'âge aurait une influence non seulement sur la survie, mais sur la réponse au traitement et sur le temps de la rémission avec des résultats meilleurs pour les femmes ayant plus de 50 ans. Pour SCHWARTZ et GEORGE la femme jeune aurait aussi un pronostic moins bon que la femme plus âgée. Mais WALLGREN montre que chez les femmes de moins de trente ans la durée de survie est comparable à celle des autres tranches d'âge. SWENERTON trouve que l'âge n'est pas lié au pronostic. En fait les

Pourcentage de malades survivantes

Figure n° 11 SURVIE METASTATIQUE en fonction de l'AGE des malades

|                          |            |     |       |
|--------------------------|------------|-----|-------|
| Age                      | < 50 ans : | 100 | ..... |
| Age entre 50 et 60 ans : |            | 109 | ----- |
| Age                      | > 60 ans : | 101 | ————  |

| Survie à | < 50   | 50 << 60 | > 60   |
|----------|--------|----------|--------|
| 1 an     | 72 %   | 78 %     | 62,5 % |
| 3 ans    | 33,5 % | 29,5 %   | 36,5 % |
| 5 ans    | 14 %   | 16 %     | 27 %   |



survie en années

conditions d'étude et donc les comparaisons paraissent différentes expliquant l'inégalité des résultats.

En accord avec la distribution de nos malades nous avons séparé les malades en trois groupes dont les courbes de survie sont représentées sur la figure n° 11 :

Les femmes de moins de 50 ans (100 malades) dont la médiane de survie est de 23 mois.

Les femmes ayant entre 50 et 60 ans (109 malades) dont la médiane de survie est de 23 mois.

Les femmes ayant plus de 60 ans (101 malades) dont la médiane de survie est de 18,5 mois.

Le test du Log rank confirme qu'il n'y a pas de différence significative sur la durée de survie. Les courbes apparaissent très comparables.

Dans notre étude, l'âge n'est pas un facteur pronostique.

#### B. LA MENOPAUSE

Là encore la vérité est difficile à cerner dans les méandres des discussions et les comparaisons d'études différentes sur la classification des malades! Pour GEORGE et pour SWENERTON le status ménopausique n'intervient pas dans la survie. Pour CUTLER au cours d'une étude détaillée, la survie serait meilleure pour les femmes ménopausées au moment de la phase initiale que pour les femmes post ménopausiques. Le meilleur pronostic est trouvé pour les femmes ayant une ménopause spontanée entre le traitement de la phase initiale et l'apparition de la récurrence. Mais on peut se demander si dans ce cas là il n'y a pas une intrication avec la durée de l'intervalle libre. Enfin l'auteur trouve que les femmes castrées au moment du traitement initial ont une survie moins longue que les femmes toujours non ménopausées au moment de la récurrence. Sa conclusion est qu'il vaut mieux ne pas pratiquer de castration au moment de la phase initiale et se réserver cette possibilité lorsque la malade arrive en phase avancée. En fait on peut supposer que la castration au moment du traitement initial sélectionne les malades hormonodépendantes et ce sont surtout celles-ci qui récidiveront.

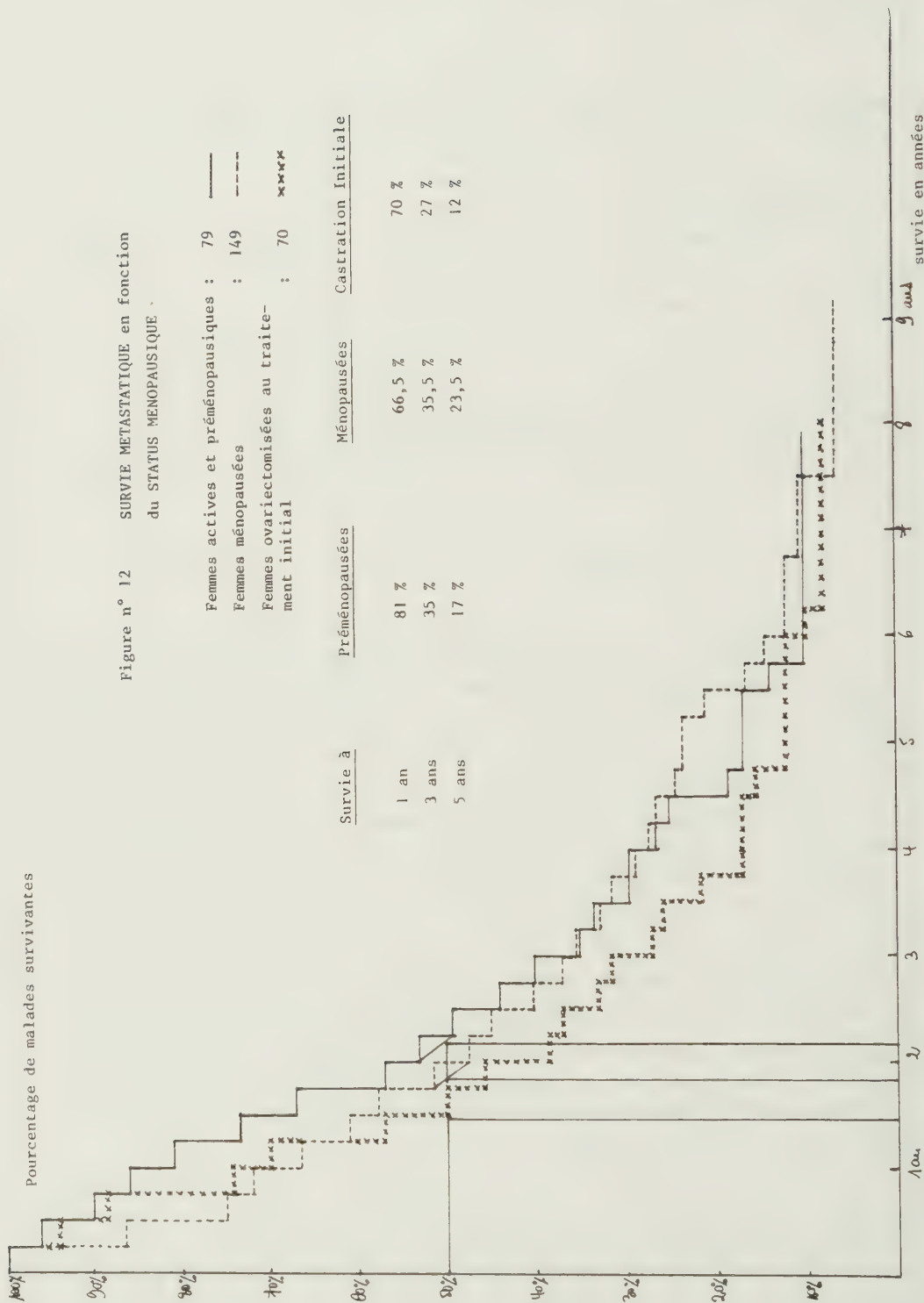
Pour des problèmes d'effectifs nous avons été obligés de regrouper d'une part les malades non ménopausées et les malades préménopausiques, d'autre part les malades post ménopausiques récentes et anciennes. Nous avons donc comparé les malades non ménopausées (79) aux malades post ménopausées (149);

Pourcentage de malades survivantes

Figure n° 12 SURVIE METASTATIQUE en fonction  
du STATUS MENOPAUSIQUE

Femmes actives et préménopausées : 79 —  
Femmes ménopausées : 149 ----  
Femmes ovariectomisées au traite-  
ment initial : 70 xxxxx

| Survie à | Préménopausées | Ménopausées | Castration Initiale |
|----------|----------------|-------------|---------------------|
| 1 an     | 81 %           | 66,5 %      | 70 %                |
| 3 ans    | 35 %           | 35,5 %      | 27 %                |
| 5 ans    | 17 %           | 23,5 %      | 12 %                |



De plus, nous avons établi la courbe de survie des femmes castrées au traitement initial (70). Ces courbes sont regroupées dans la figure n° 12.

Les médianes de survie sont respectivement de 26 mois, 22 mois et 18 mois.

Nous ne notons pas de différence significative à la comparaison des courbes surtout entre les femmes ménopausées ou non au moment de la récurrence. Nous avons vu que pour CUTLER le meilleur pronostic était réalisé par les femmes dont la ménopause survient entre le traitement initial et la récurrence. Nous n'avons pu faire une analyse aussi fine du fait de nos effectifs. Nous avons vu aussi que pour cet auteur la castration au traitement initial est un facteur de mauvais pronostic, et que l'explication de ce phénomène résidait peut-être dans la sélection de malades résistant plus aux traitements hormonaux du fait d'une hormonodépendance.

Notre étude montre elle aussi une différence entre les femmes non ménopausées et les femmes castrées au traitement initial. Cette différence n'est pas significative mais reste constante pratiquement sur l'ensemble des deux courbes. De plus nous avons vu que la proportion de femmes ER  $\oplus$  et ER  $\ominus$  était identique pratiquement pour les malades non ménopausées et pour les castrées (respectivement ER  $\oplus$  58,5 et 57 %; ER  $\ominus$  41,5 et 43 %). A la lumière de ces faits se pose le problème du bien fondé de l'explication ci-dessus puisque si les femmes castrées étaient plus souvent hormono résistante on peut admettre que le pourcentage de ER  $\ominus$  devrait être plus important. Nous n'avons pas d'arguments pour élucider ce problème.

### C. LES LYMPHOCYTES PERIPHERIQUES

Nous avons vu que PAPATESTAS trouve une différence significative entre le nombre de lymphocytes circulant des malades au stade avancé ou au stade précoce, avec un seuil de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>. Les malades ayant des stades avancés ont plus souvent moins de 2000 lymphocytes.

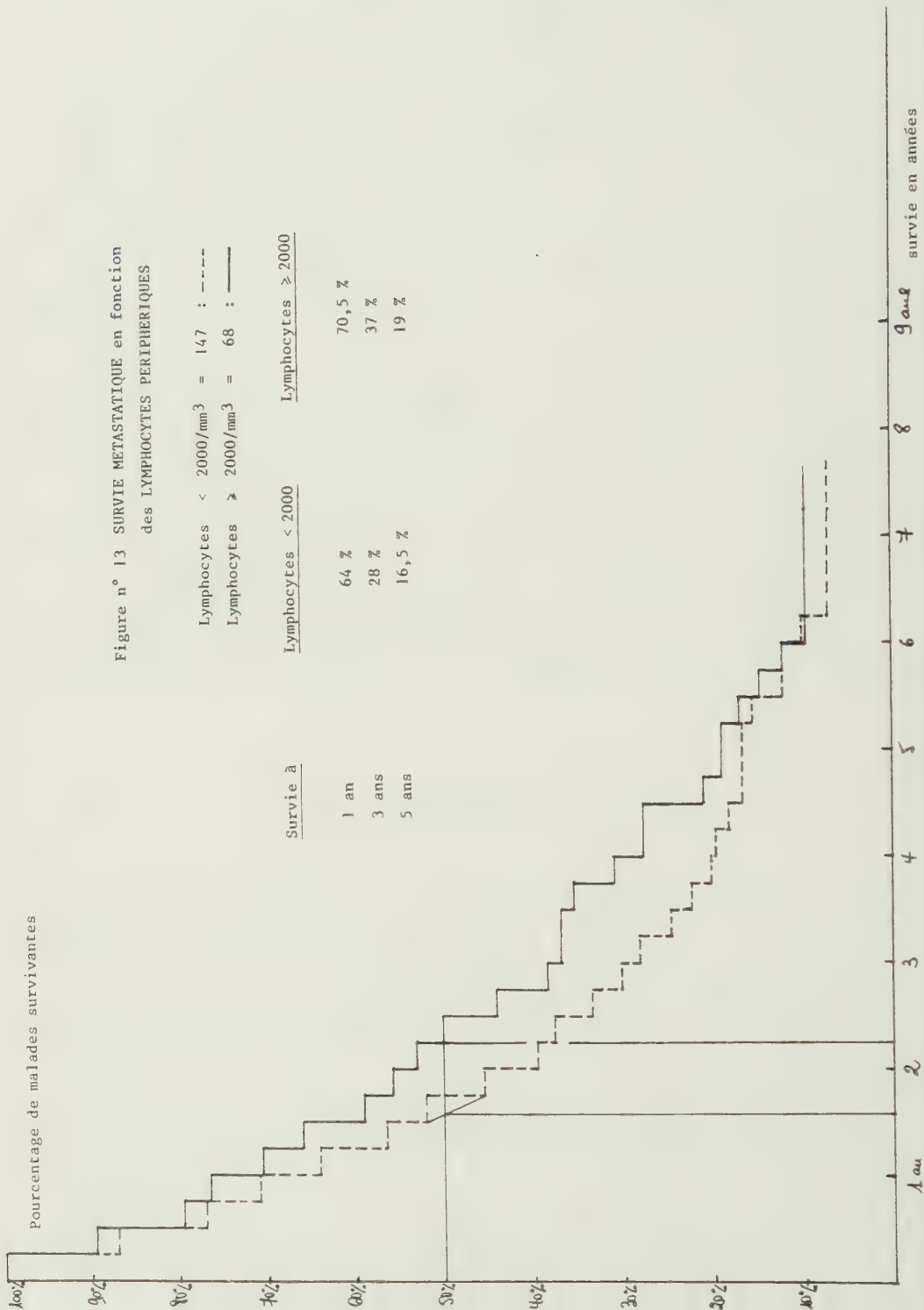
Nous avons utilisé le seuil déterminé par PAPATESTAS, c'est-à-dire 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>.

La figure n° 13 montre la comparaison des malades ayant moins de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> (147) et de celles qui en ont plus de 2000 (68). Les médianes de survie sont respectivement de 19 et de 26 mois. La comparaison des courbes montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bien que, à partir d'un an les femmes ayant moins de 2000 lymphocytes ont un taux de survie toujours inférieur aux autres, ce qui concorderait avec les résultats de PAPATESTAS. D'autant que dans notre étude concernant des malades en phase avancée il y a beaucoup plus de malades ayant moins de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>.

Figure n° 13 SURVIE METASTATIQUE en fonction  
des LYMPHOCYTES PERIPHERIQUES

Lymphocytes < 2000/mm<sup>3</sup> = 147 : - - - -  
Lymphocytes ≥ 2000/mm<sup>3</sup> = 68 : ———

| Survie à | Lymphocytes < 2000 | Lymphocytes ≥ 2000 |
|----------|--------------------|--------------------|
| 1 an     | 64 %               | 70,5 %             |
| 3 ans    | 28 %               | 37 %               |
| 5 ans    | 16,5 %             | 19 %               |



#### D. LE PROBLEME DES THERAPEUTIQUES

Une fois de plus le problème n'est pas simple. Les principales difficultés à notre sens, sont liées à plusieurs faits :

1. Les obstacles de la mise au point de conditions strictes pour l'entrée des malades dans les protocoles thérapeutiques. Toute étude rétrospective ne possédant pas de cadre précis quant aux conditions de mise en route des traitements est d'interprétation délicate.

2. De nombreuses études à la recherche des facteurs pronostiques utilisent comme test de sensibilité de la valeur de ces facteurs la réponse aux traitements. Or les convictions des thérapeutes ne sont pas toujours très proches les unes des autres et les protocoles utilisés peuvent être très divergents.

3. Enfin l'efficacité des thérapeutiques est souvent jugée par rapport à leur influence sur la durée de la survie, or cette survie est liée aux facteurs pronostiques. On peut donc logiquement se demander si ces facteurs n'influencent pas aussi l'efficacité des thérapeutiques. Dans cette hypothèse, il faudrait tester l'action des facteurs pronostiques sur l'efficacité des traitements.

C'est en maîtrisant ces différentes données que l'on pourrait véritablement comparer les traitements entre eux et connaître leur réelle valeur thérapeutique propre et pronostique. Remarquons à ce propos que généralement la découverte d'une thérapeutique modifiant profondément le pronostic d'une affection ne prête que peu de temps à discussion.

Nous avons comparé les courbes de survie des malades en fonction de l'efficacité estimée des traitements.

1. Si le premier traitement est efficace ou si c'est un échec (figure n° 14).

2. En combinant l'efficacité des deux premiers traitements (figure n° 15).

1/ Comparaison du premier traitement :

Traitement 1 Efficace 176 malades, médiane de survie 38 mois

Traitement 1 Echec 133 malades, médiane de survie 9 mois.

La différence de survie est très significative par le test du Log rank.

2/ Comparaison des combinaisons de l'efficacité ou non des premier et deuxième traitements :

Le premier traitement et le deuxième traitement sont efficace :

81 malades, médiane de survie : 55 mois

Le premier traitement est efficace, le second est un échec :

Pourcentage de malades survivantes

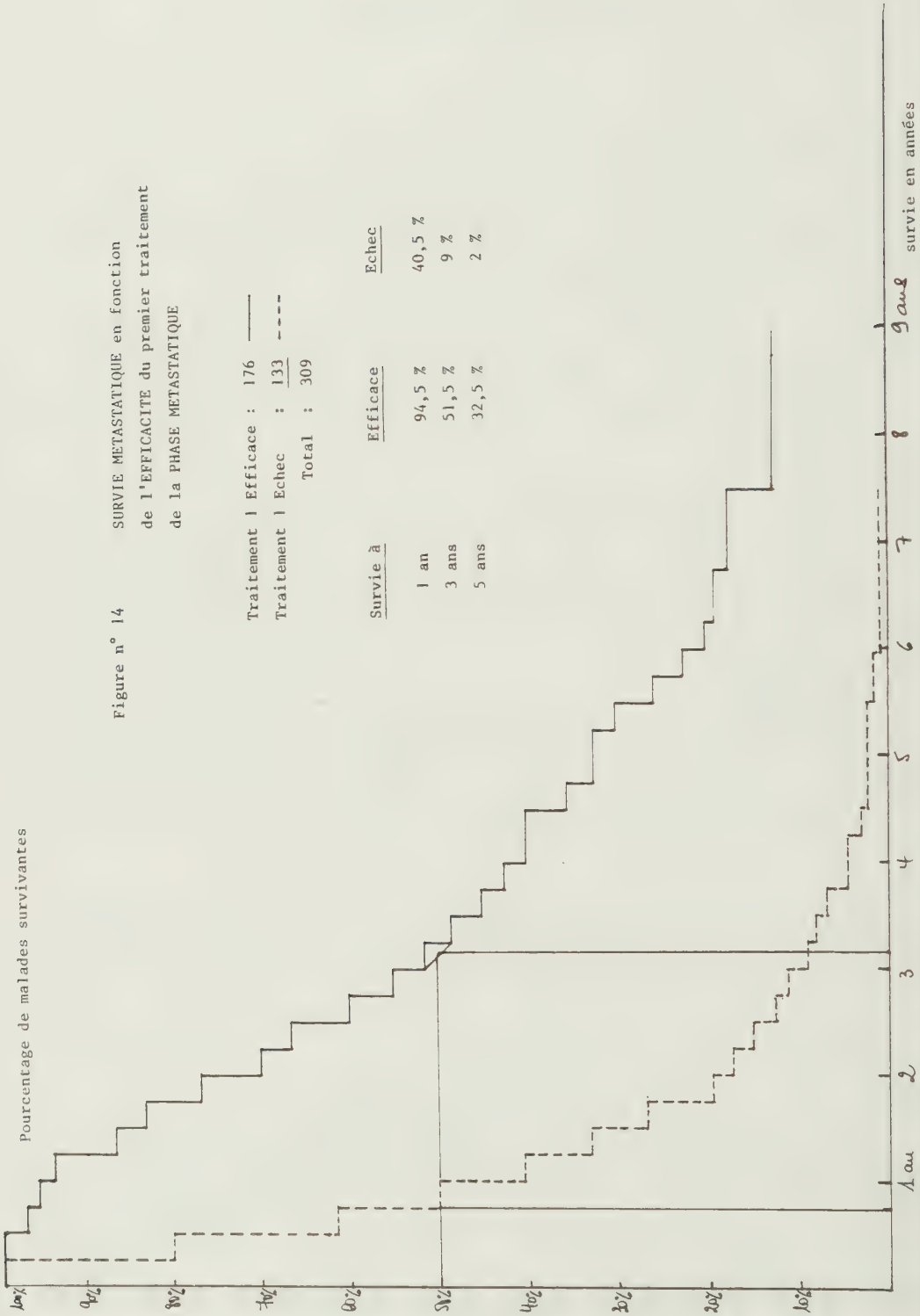
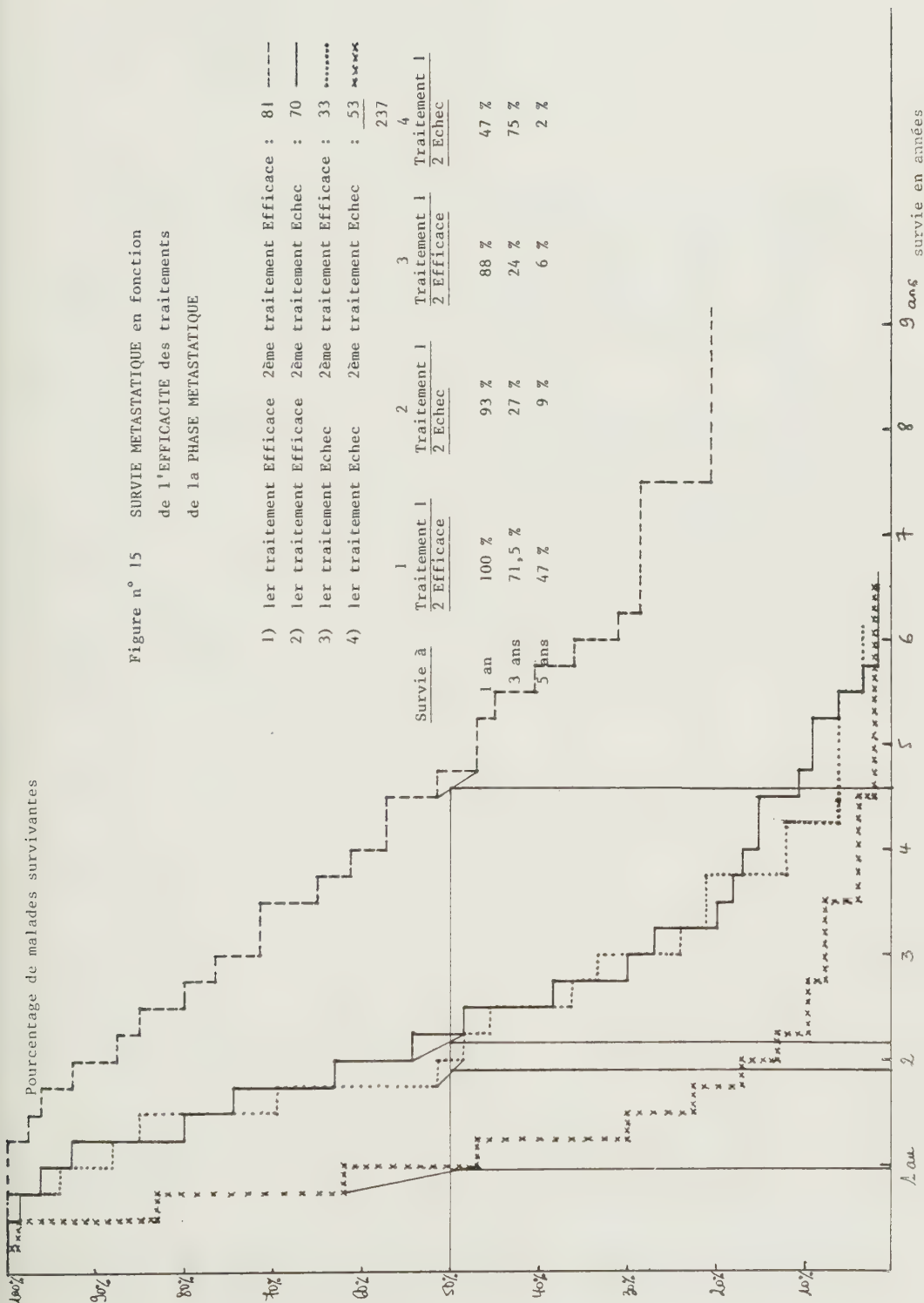


Figure n° 15 SURVIE METASTATIQUE en fonction  
de l'EFFICACITE des traitements  
de la PHASE METASTATIQUE



survie en années



70 malades, médiane de survie : 26 mois

Le premier traitement est un échec, mais le second est efficace :

33 malades, médiane de survie : 23 mois

Le premier et le deuxième traitements sont des échecs :

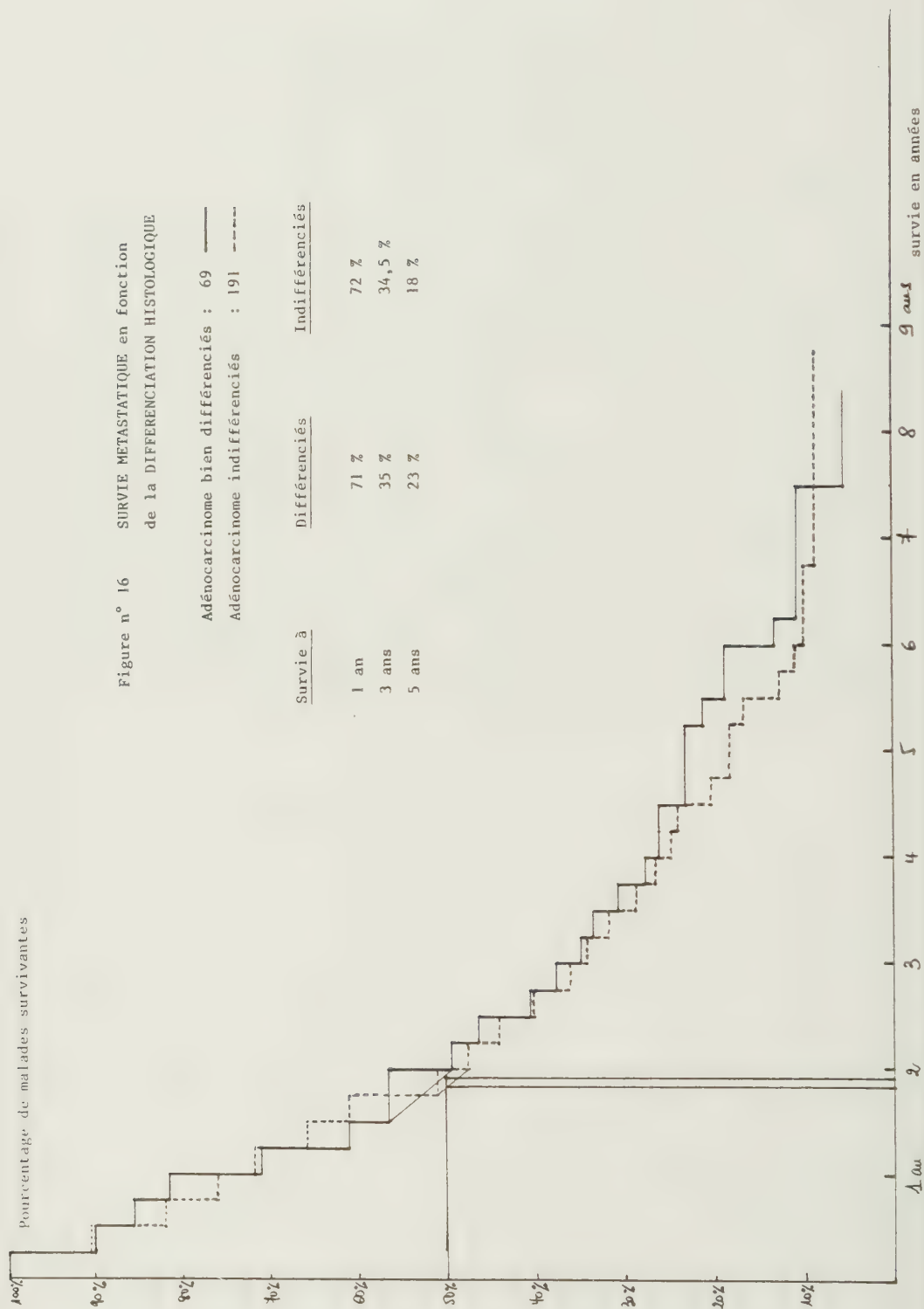
53 malades, médiane de survie : 12 mois.

Il existe une différence significative entre la courbe la plus haute et les 2 courbes moyennes, et entre la courbe la plus basse et les 2 courbes moyennes.

En fait ces 2 séries de courbes sont une illustration des difficultés de juger une efficacité thérapeutique, pour en être plus sûr nous avons corrélié ces différents traitements avec d'une part les différents intervalles libres et avec les récepteurs d'oestrogène. Cette corrélation montre que les malades ayant un intervalle libre court se regroupent dans les sous populations où le premier traitement, ou les deux sont des échecs, d'une part, et d'autre part que les malades ayant un intervalle libre long se regroupent dans les sous populations où le premier traitement ou les deux sont efficaces. En ce qui concerne la corrélation avec les récepteurs d'oestrogène : 72,5 % des malades dont les deux traitements ont été efficaces sont ER ⊕ et 40 % seulement des malades dont les deux traitements ont été des échecs. Nous voyons donc l'intervention de facteurs indépendant de l'efficacité des traitements participer nettement pour gêner l'interprétation de l'efficacité thérapeutique. Le fait que notre étude soit rétrospective amplifie certainement encore le phénomène. Nous ne tirerons en conséquence aucune conclusion de ces courbes.

Figure n° 16 SURVIE METASTATIQUE en fonction  
de la DIFFERENCIATION HISTOLOGIQUE

Adénocarcinome bien différenciés : 69 ———  
Adénocarcinome indifférenciés : 191 - - - -



## II. LES FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA TUMEUR ELLE-MEME

### A. LA DIFFERENCIATION HISTOLOGIQUE

Nous avons comparé la survie métastatique des malades ayant un adénocarcinome galactophorique très bien et moyennement différencié, avec celles dont l'adénocarcinome était peu différencié ou anaplasique. Les courbes de survie sont visualisées sur la figure n° 16. Les médianes de survie sont de 20 mois et 19 mois respectivement. Il n'y a aucune différence entre les courbes.

Contrairement à ce qui est noté dans la phase initiale, notre étude ne montre donc pas de différence de survie en fonction de la différenciation cellulaire histologique. Nous n'avons pu en raison de leur petit effectif faire la comparaison entre les groupes bien différenciés et ceux peu différenciés et anaplasiques. C'est peut-être à ce niveau que se trouverait la différence.

### B. LES RECEPTEURS D'OESTROGENES (ER)

Nous avons comparé les malades possédant des récepteurs d'oestrogènes au niveau de leur tumeur à celles qui n'en ont pas. Le dosage a été pratiqué en phase initiale ou avancée mais avons vu que la corrélation de positivité ou de négativité entre les phases initiale et avancée était bonne (pratiquement 85 % pour DEWYS). Les courbes de survie sont visualisées sur la figure n° 17.

La médiane de survie des 79 malades ER + est de 29,5 mois

La médiane de survie des 45 malades ER - est de 20,5 mois

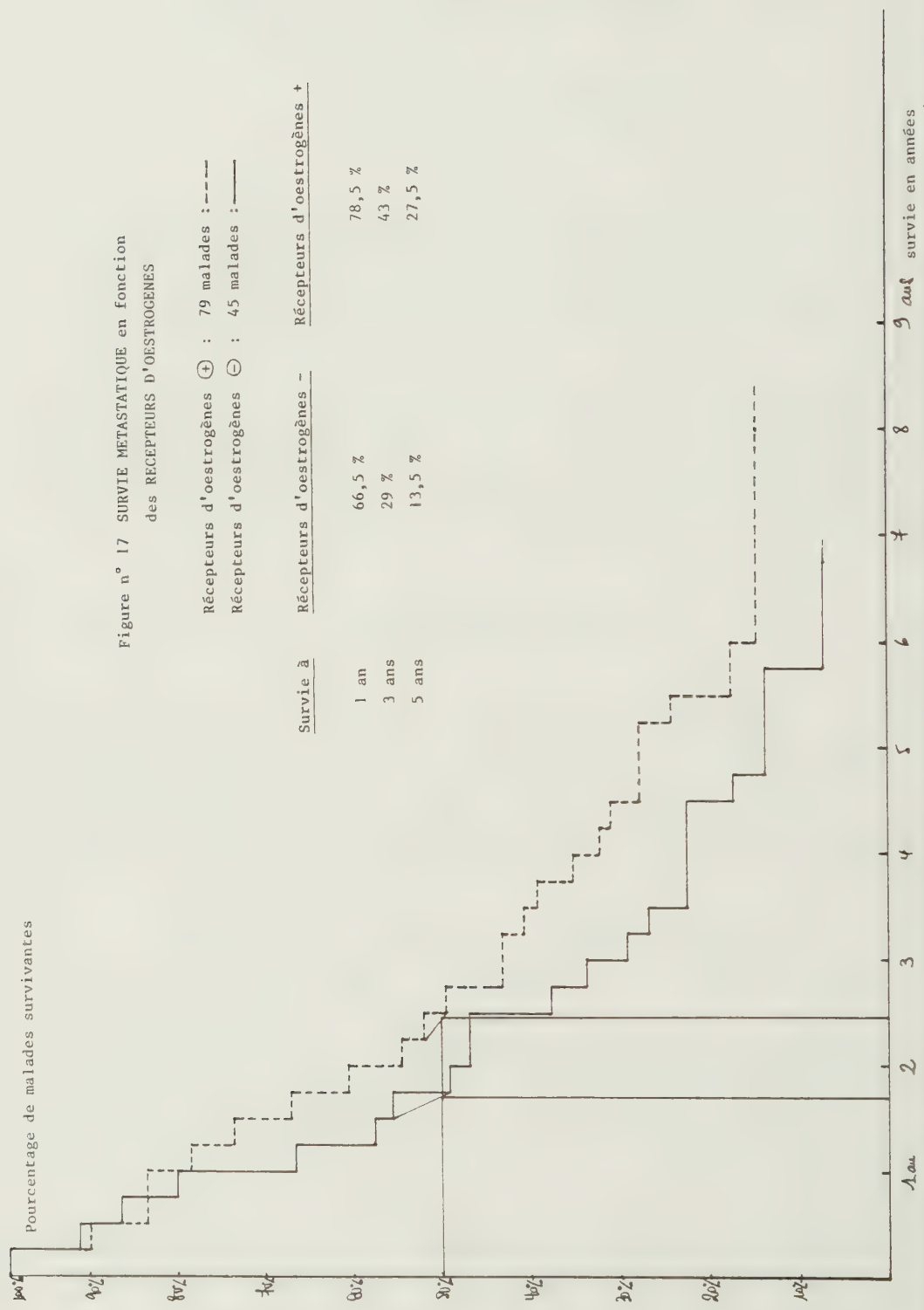
La comparaison des courbes montre une survie paraissant moins bonne pour les malades ER - . La comparaison des taux de survie à 3 ans (29 % contre 43 % ER + ) montre une différence douteuse quant à la significativité statistique, cette différence devient significative à 5 ans. Mais la comparaison globale des courbes par le log rank test montre une différence non significative; comme si cette différence n'apparaissait pas immédiatement mais seulement au cours de l'évolution.

Ces courbes sont donc finalement assez comparable avec la valeur pronostique des récepteur d'oestrogènes en phase initiale. Elles montrent bien l'intérêt de rechercher simultanément des récepteurs de progestérone qui permettront peut-être de révéler plus nettement la différence entre les femmes hormono-

Figure n° 17 SURVIE METASTATIQUE en fonction  
des RECEPTEURS D'OESTROGENES

Récepteurs d'oestrogènes (+) : 79 malades : - - - -  
Récepteurs d'oestrogènes (-) : 45 malades : - - - -

| Survie à | Récepteurs d'oestrogènes - | Récepteurs d'oestrogènes + |
|----------|----------------------------|----------------------------|
| 1 an     | 66,5 %                     | 78,5 %                     |
| 3 ans    | 29 %                       | 43 %                       |
| 5 ans    | 13,5 %                     | 27,5 %                     |



dépendantes et les autres, en phase métastatique. Notons tout de même que la valeur pronostique propre des récepteurs d'oestrogènes durant cette phase a été démontrée par certains auteurs tel SINGAKOWINTA qui trouve une survie meilleure pour les malades ER  $\oplus$  (près du double de celle des malades ER  $\ominus$ ). Nos résultats, bien que non significatifs, vont donc dans le même sens.

### C. L'ANTIGENE CARCINO EMBRYONNAIRE (ACE)

Nous avons vu dans la première partie de ce travail que l'ACE semblait être corrélé avec l'extension métastatique. Nous n'avons pu étudier la variation de l'ACE au cours de l'évolution de mêmes malades. Nous avons donc comparé les malades dont le taux d'ACE était élevé au moins une fois au cours de l'évolution, aux malades dont ce taux était toujours normal, ou normal au moins une fois (si cette recherche n'avait été effectuée que sur un seul dosage).

77 malades ont un taux d'ACE élevé au moins une fois au cours de l'évolution.

77 malades aussi ont un taux d'ACE qui a toujours été normal.

Les courbes de survie sont visualisées dans la figure n° 18. Leur médiane de survie respective est de : 38 mois et de 47 mois. La comparaison de ces 2 médianes met immédiatement en évidence un problème majeur. Effectivement, que l'ACE soit normal ou élevé, les 154 malades ont une survie moyenne supérieure de plus de 15 mois à la médiane de survie de l'ensemble de la population. L'explication de ce fait pourrait être la suivante. Les premiers dosages d'ACE effectués au Centre Léon Bérard ont été effectués en 1976, ils ne sont devenus systématiques que plus récemment. Cela explique que l'on puisse avoir un recul de plus de 8 ans pour certaines malades car leur taux d'ACE a été dosé longtemps après le début de leur phase métastatique. De plus, il est très probable que les premiers taux d'ACE aient été recherchés chez des malades dont l'état général et l'évolution laissaient au clinicien le temps de faire des recherches à but scientifique.

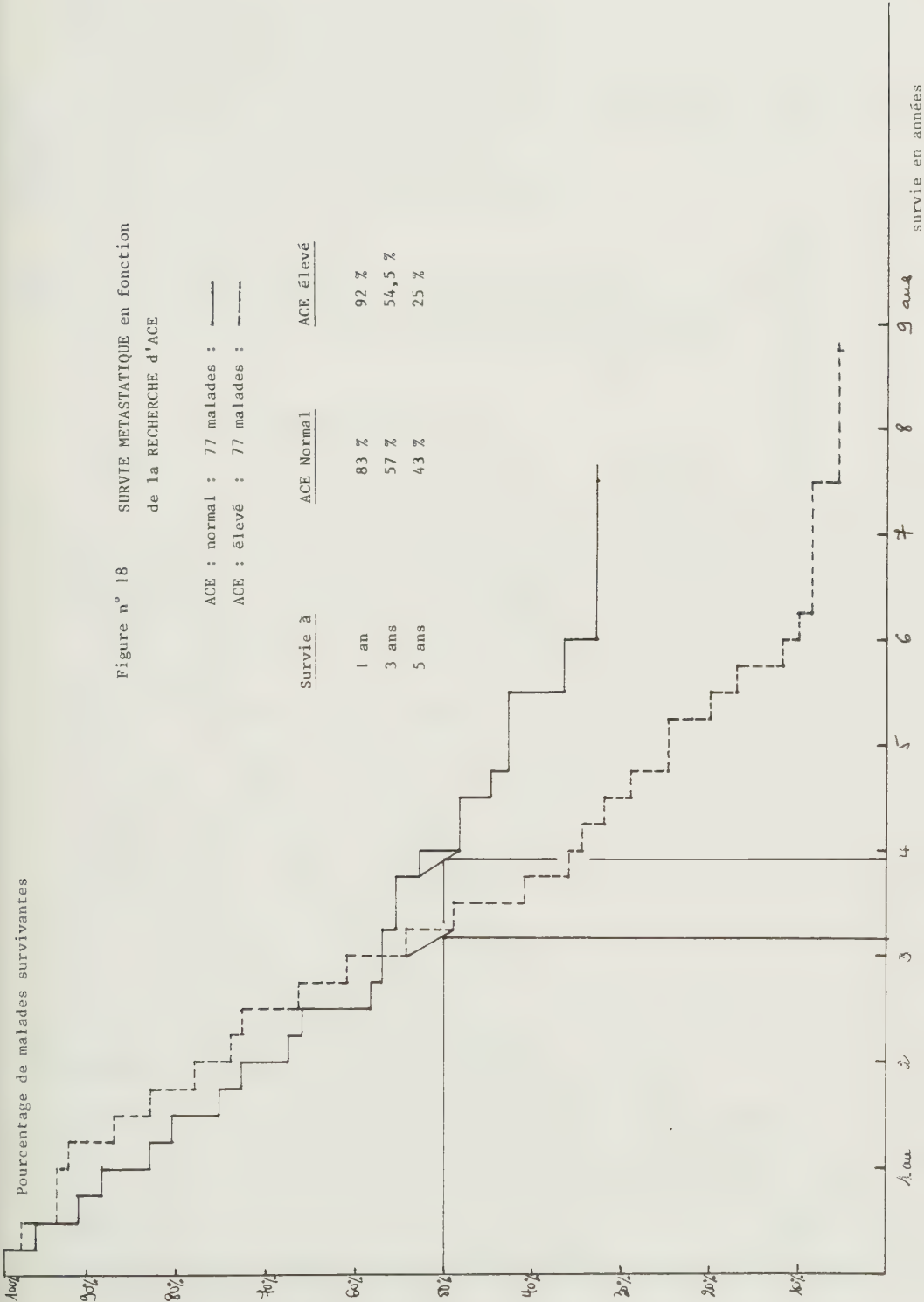
Ces deux remarques importantes faites, la comparaison des courbes permet de voir qu'il n'y a pas de différence au début de la courbe, mais que à 5 ans, le pourcentage de malades avec un ACE élevé est significativement plus faible que celui avec un ACE normal. Comme pour les récepteurs d'oestrogènes, le test du log rank ne montre pas de différence significative entre les deux courbes. La même remarque que pour les récepteurs d'oestrogènes peut être faite : la différence n'apparaît qu'au cours de l'évolution comme si d'autres facteurs intervenant de façon prépondérante au début, ne laissaient à l'ACE la possibilité d'exprimer son pouvoir de discrimination que secondai-



Figure n° 18      SURVIE METASTATIQUE en fonction  
de la RECHERCHE d'ACE

ACE : normal : 77 malades : ———  
ACE : élevé : 77 malades : - - - -

| Survie à | ACE Normal | ACE élevé |
|----------|------------|-----------|
| 1 an     | 83 %       | 92 %      |
| 3 ans    | 57 %       | 54,5 %    |
| 5 ans    | 43 %       | 25 %      |



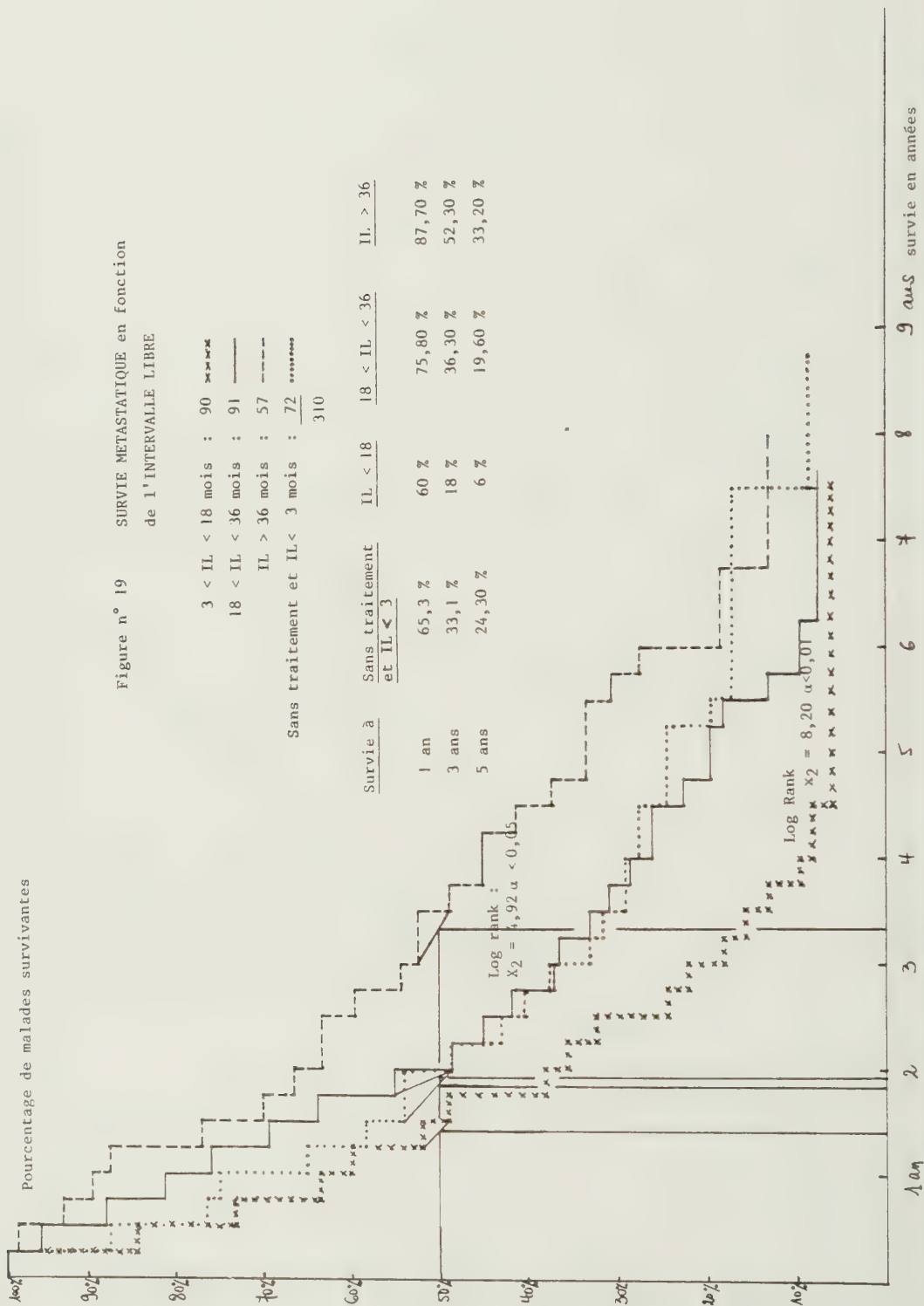
Pourcentage de malades survivantes

Figure n° 19 SURVIE METASTATIQUE en fonction de l'INTERVALLE LIBRE

3 < IL < 18 mois : 90 %  
 18 < IL < 36 mois : 91 %  
 IL > 36 mois : 57 %  
 Sans traitement et IL < 3 mois : 72 %

310

| Survie à | Sans traitement<br>et IL < 3 | IL < 18 | 18 < IL < 36 | IL > 36 |
|----------|------------------------------|---------|--------------|---------|
| 1 an     | 65,3 %                       | 60 %    | 75,80 %      | 87,70 % |
| 3 ans    | 33,1 %                       | 18 %    | 36,30 %      | 52,30 % |
| 5 ans    | 24,30 %                      | 6 %     | 19,60 %      | 33,20 % |



dairement. Mais en ce qui concerne l'ACE une autre interprétation est possible: l'ACE ne s'élève que lorsque la progression métastatique est importante, et donc augmente avec elle. Cependant les malades ayant une extension tumorale importante dès le début de la récurrence et décédant rapidement ont le même risque d'avoir un ACE élevé et la différence devrait être notable dès le début de la courbe.

A notre sens la première interprétation reste donc la meilleure, mais il s'agit d'une hypothèse.

Il faut souligner que SWENERTON ne trouve pas de valeur prédictive à l'ACE dosé au cours du bilan préthérapeutique de la phase avancée, mais que le recul au moment de l'arrêt de l'étude n'est que de deux ans à peine.

#### D. L'INTERVALLE LIBRE ( IL )

En tenant compte de la distribution de nos malades, du délai de décès recherché en calcul direct sur 85 % des malades et de la distribution entre les malades ayant un intervalle libre pratiquement nul, ou un intervalle libre court (GEORGE), nous avons subdivisé nos malades en quatre groupes :

- 90 malades ayant un intervalle libre court : compris entre 3 et 18 mois
- 91 malades ayant un intervalle libre moyen : compris entre 18 et 36 mois
- 57 malades ayant un intervalle libre long supérieur à 36 mois
- 72 malades ayant un intervalle libre inférieur à 3 mois considérés finalement comme déjà métastatiques au moment du traitement de la phase dite initiale et regroupées avec les malades n'ayant pas eu de traitement en phase initiale.

Les quatre courbes sont visualisées sur la figure n° 19.

La médiane de survie est de 17 mois pour les malades ayant un intervalle libre court; 22 mois pour celles ayant un intervalle libre moyen; 23 mois pour les malades non traitées; 40 mois pour celles ayant un intervalle libre supérieur à 36 mois.

La comparaison de l'ensemble des courbes montre une différence significative entre chacune des courbes par le test de Log rank.

Il existe une différence de survie entre les femmes ayant un intervalle libre compris entre 3 et 18 mois et celles ayant un intervalle libre compris entre 18 et 36 mois  $p < 0,01$ . Il existe une différence de survie entre les femmes ayant un intervalle libre entre 18 et 36 mois et celles ayant un intervalle libre supérieur à 36 mois  $p < 0,05$ .

La médiane de survie des femmes ayant un intervalle libre supérieur à 36 mois

Pourcentage de malades survivantes

Figure n° 20  
SURVIE METASTATIQUE en fonction  
des SITES METASTATIQUES INITIAUX



survie en années

est environ 2 fois plus importante que celles des autres.

De plus la courbe des femmes non traitées ou ayant un intervalle libre de moins de 3 mois montre que celles-ci ont une espérance de vie comparable à celles dont l'intervalle libre est compris entre 18 et 36 mois.

Nous retrouvons la notion de CUTLER et GOERGE situant les femmes ayant un intervalle libre inférieur à 3 mois, non dans le groupe des mauvais pronostics, mais dans celui des femmes non traitées en phase initiale.

Ainsi notre étude montre une fois de plus le haut pouvoir de discrimination de l'intervalle libre avec un seuil à 18 mois et à 36 mois. Il y a donc bien une relation entre la durée de survie des malades et la vitesse d'évolution de la maladie matérialisée par la notion d'intervalle libre.

#### E. LE TYPE DE SITE METASTATIQUE

Nous avons étudié la survie métastatique des malades en fonction des sites métastatiques envahis au moment de la récurrence. La figure n° 20 regroupe l'ensemble des courbes de survie en fonction du type, que celui-ci soit envahi de façon isolée ou associée à d'autres localisations. Leur taux de survie à 1, 3 et 5 ans sont répertoriés dans le tableau suivant ainsi que la médiane de survie.

| Type de sites                  | Nombre total de malades | Survie à |       |       | Médiane de survie |
|--------------------------------|-------------------------|----------|-------|-------|-------------------|
|                                |                         | 1 an     | 3 ans | 5 ans |                   |
| Foie                           | 54                      | 39 %     | 13 %  | 4 %   | 9 mois            |
| Poumon et Plèvre               | 85                      | 48 %     | 14 %  | 6 %   | 11 mois           |
| Système nerveux central        | 12                      | 8 %      | 0     | 0     | 4 mois            |
| Os                             | 134                     | 69 %     | 26 %  | 10 %  | 21 mois           |
| Récidive cutanée               | 148                     | 70 %     | 36 %  | 24 %  | 21 mois           |
| Récidive ganglionnaire         | 131                     | 66 %     | 30 %  | 18 %  | 21 mois           |
| Atteinte du sain controlatéral | 52                      | 73 %     | 33 %  | 28 %  | 23 mois           |

Pour les atteintes abdominales et tumorales les effectifs étant trop réduits nous ne connaissons que leur délai médian de décès.

Il est de 18 mois pour les métastases abdominales (le nombre de malades décédées représente 21 malades/24, soit 87,5 %). Notons à leur sujet que BOASBERG estime que les récurrences surrenaliennes sont plus un reflet de l'extension tu-



morale qu'un facteur de prédiction de l'effet de la surrénalectomie.

Il est de 19 mois pour les récurrences tumorales (le nombre de malades décédées représente 17/20, soit 80 %).

Pour les métastases du système nerveux central, le nombre de malades était aussi très faible (12) mais le fait que toutes soient décédées nous a permis de calculer la courbe de survie. La totalité des malades est décédée à 18 mois.

La comparaison des courbes montre deux groupes distincts, d'une part les métastases viscérales avec un pronostic extrêmement mauvais, d'autre part les métastases osseuses, les récurrences locorégionales et les atteintes du sein controlatéral avec un pronostic moins sombre. Le test de Log rank effectué entre les courbes de survie des métastases osseuses et pleuro pulmonaires qui délimitent les bords de l'intervalle montre une différence pratiquement significative ( $X_2 = 3,5$   $p \approx 0,05$ ).

A la lumière de ces résultats l'apparition de métastases viscérales reste donc aujourd'hui encore un facteur de mauvais pronostic avec une espérance de survie significativement plus faible que pour des métastases osseuses ou une récurrence locorégionale. Parmi ces métastases viscérales il faut noter que :

- Les métastases du système nerveux central gardent le triste apogée du pronostic le plus désastreux avec une médiane de survie de 4 mois, ce qui est comparable à la médiane de 3,7 mois trouvé par ZIMM sur l'ensemble des métastases cérébrales quel que soit le néoplasme primitif.

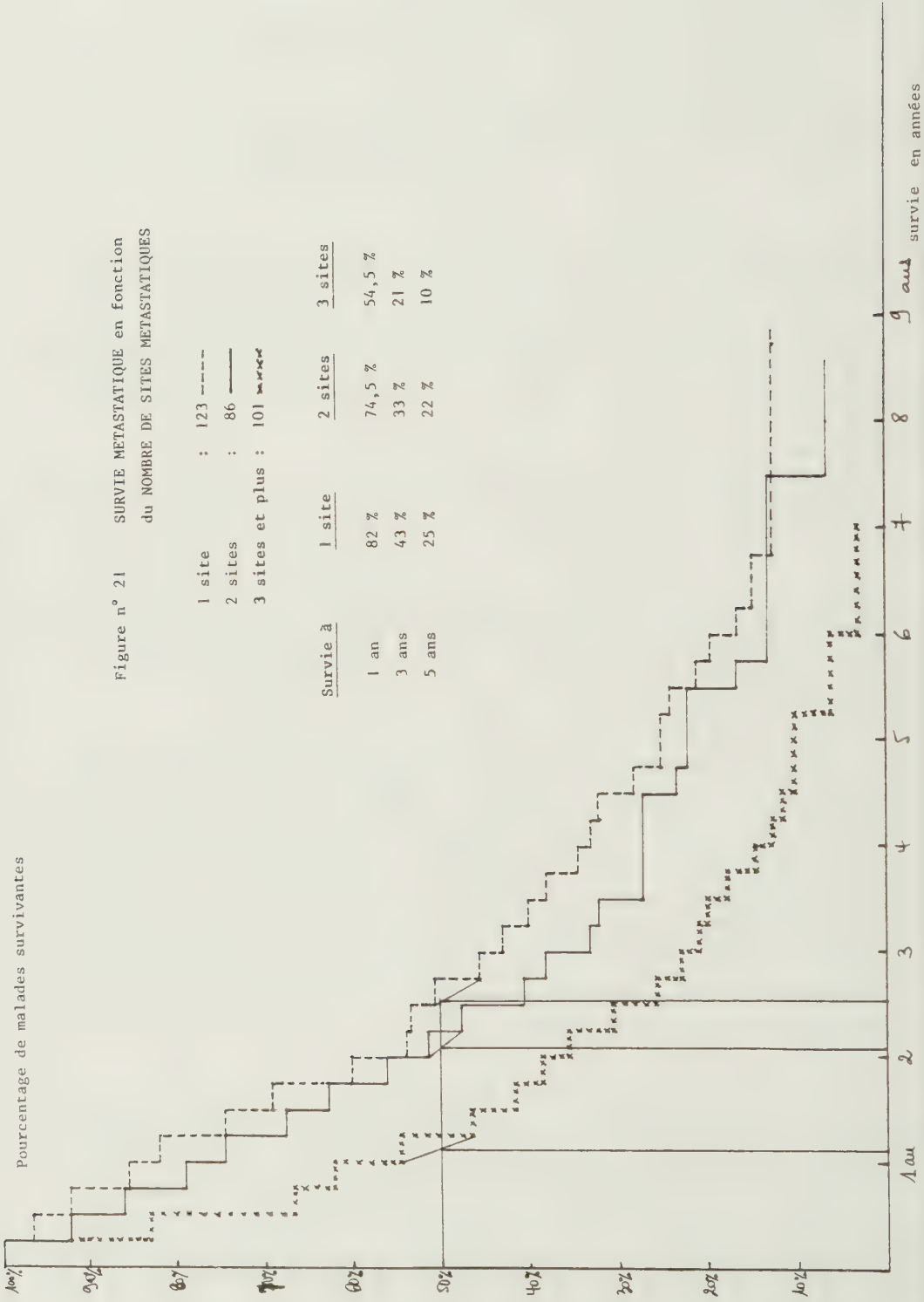
- Les métastases hépatiques et les métastases pleuro pulmonaires ont un pronostic assez comparable avec une moyenne de survie de 9 et 11 mois respectivement, RATZKOWSKI trouve dans son étude de 1961 sur 338 cas une médiane de 11,6 mois pour les métastases autres que les récurrences locorégionales et les métastases osseuses. CUTLER trouve parmi 725 malades traitées avant 1969 une médiane de survie de 6 mois parmi les malades ayant des métastases viscérales. NASH sur 138 patientes traitées entre 1973 et 1977 trouve une médiane de survie de 12 mois pour les malades ayant un envahissement hépatique. L'espérance de vie des métastases viscérales s'est donc bien peu améliorée si c'est le cas durant ces 20 dernières années.

Une autre notion est révélée par les résultats de notre étude, c'est la similitude d'espérance de vie qui se fait jour entre les métastases osseuses et les récurrences locorégionales. Dans la vision traditionnelle de la phase métastatique, ces dernières ont la réputation d'avoir un meilleur pronostic que les métastases osseuses. DI PIETRO trouve lui aussi sur ses 800 cas traités entre 1955 et 1965 une espérance de vie meilleure pour les récurrences locorégionales que pour les métastases osseuses, mais la survie est calculée depuis le traitement de la phase initiale et la comparaison est diffi-

Figure n° 21      SURVIE METASTATIQUE en fonction  
du NOMBRE DE SITES METASTATIQUES

1 site            : 123 ----  
2 sites           : 86    ———  
3 sites et plus : 101 -x-x-x-

| Survie à | 1 site | 2 sites | 3 sites |
|----------|--------|---------|---------|
| 1 an     | 82 %   | 74,5 %  | 54,5 %  |
| 3 ans    | 43 %   | 33 %    | 21 %    |
| 5 ans    | 25 %   | 22 %    | 10 %    |



le. Nous n'avons pas d'explication à nos constatations différentes. L'évolution est-elle en faveur d'une amélioration de la survie des métastases osseuses ? Mais RATZKOWSKI trouve une médiane de 19,5 mois pour cette localisation en 1961. S'agit-il d'une différence dans l'espérance de vie des récidives locorégionales du fait d'un traitement locorégional plus adéquat ne laissant réapparaître que les récidives de tumeur à potentiel évolutif très agressif ? RATZKOWSKI donne une médiane beaucoup plus élevée que celle que nous avons trouvée pour les récidives locorégionales et les cancers du sein localement avancés : 28 mois au lieu de 21 mois dans notre étude. Il faut rapprocher de ces observations plusieurs publications insistant sur la valeur de métastase qu'il faut donner aux récidives locorégionales (HEUSON 1980 - KARAABALL 1978) et très récemment BEDWINEK qui trouve une médiane de rémission complète de 12 mois seulement pour les récidives locorégionales. Toutes ces constatations vont dans le sens d'une augmentation de la gravité pronostique des récidives locorégionales.

En ce qui concerne l'atteinte du sein controlatéral le fait que sa survie soit meilleure vers la fin de la courbe est probablement dû aux deuxièmes cancers primitifs que nous n'avons pu éliminer. La première partie de la courbe les situant, plus sur le plan pronostic, au niveau des récidives locorégionales.

Enfin, au sujet de la valeur pronostique du type de sites métastatiques, signalons une étude de SINGAKOWINTA qui répond à une question, à laquelle nous n'avons pu répondre nous-mêmes, sur la corrélation entre les sites métastatiques et les récepteurs d'oestrogènes. Pour cet auteur, les malades ER + en phase initiale développent habituellement plus leurs premières métastases en des sites favorables :

12/14 malades ER  $\oplus$  développent leur récurrence au niveau des os et des tissus mous.

13/17 malades ER  $\ominus$  développent initialement des métastases viscérales.

#### F. LE NOMBRE DE SITES ENVAHIS

Nous avons vu que depuis de nombreuses années plusieurs auteurs et notamment CUTLER ont insisté sur la valeur pronostique du nombre de sites envahis. En fonction de la distribution de nos malades et des résultats de ces auteurs, nous avons réparti nos malades en 3 groupes selon le nombre de sites envahis au moment de la récurrence.

123 malades ayant un seul site envahi

86 malades ayant 2 sites envahis

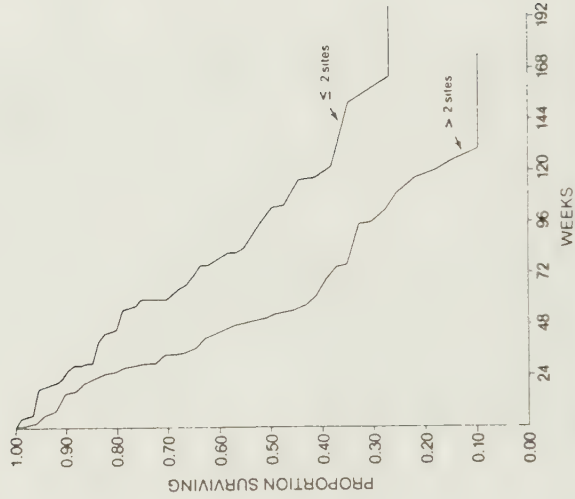


FIG. 3 Survival of patients with advanced breast cancer based on the initial number of disease sites. Curves are statistically different ( $P = 0.002$ )

(D'après NASH) Figure n° 22

101 malades ayant 3 sites envahis et plus.

La figure n° 21 visualise leurs 3 courbes de survie. Leur médiane de survie est de 30,5 mois, 25 mois et 13,5 mois respectivement.

La comparaison des courbes par le Log rank test ne montre pas de différence entre 1 et 2 sites, mais montre une différence significative ( $p < 0,02$ ) entre 2 et 3 sites. CUTLER en 1969, trouvait une différence entre 1 et 2 sites et plus, NASH en 1980, trouve comme nous une différence entre 2 et 3 sites avec une valeur hautement significative ( $p < 0,002$ ). Nous rapportons dans la figure n° 22 les courbes de survie en fonction du nombre de sites envahis. Il existe avec nos résultats une similitude importante.

Nos résultats confirment donc la valeur pronostique propre du nombre de sites envahis avec un seuil à 3 sites.

L'explication de ces observations réside dans une plus grande dissémination du processus tumoral, et donc, dans le reflet qu'est ce facteur de la masse tumorale. Nous voudrions nuancer cette affirmation. En effet, nous avons vu que les métastases viscérales ont une valeur péjorative intrinsèque. Nous avons calculé que parmi nos malades la proportion de sites péjoratifs augmente nécessairement avec le nombre de sites envahis.

22/123 avec 1 site ont 1 des sites au moins, de valeur péjorative :  
18 %.

28/86 avec 2 sites ont 1 des sites au moins, de valeur péjorative :  
32 %.

56/59 avec 3 sites ont 1 des sites au moins, de valeur péjorative :  
95 %.

24/26 avec 4 sites ont 1 des sites au moins, de valeur péjorative :  
92,3 %.

Ce qui montre que la valeur péjorative du nombre de sites n'est pas univoque : le passage de 2 à 3 sites envahis est corrélé avec une augmentation de 32 à 95 % de sites à valeur péjorative intrinsèque. Ce qui montre une fois de plus l'interpénétration intense des différents facteurs entre eux.

Il n'en reste pas moins vrai que l'évaluation de la masse tumorale par l'intermédiaire de la notion de nombre de sites envahis doit être considéré à l'heure actuelle comme un facteur important du pronostic du cancer du sein en phase avancée. Ce facteur possède une valeur, à notre avis, aussi importante que celle de l'intervalle libre ou que celle du type de sites métastatiques.



## C O N C L U S I O N S

A la fin de cette étude sur les facteurs pronostiques du cancer du sein en phase avancée, nous voulons insister sur quelques notions du fait de leur incidence pratique en trois points.

1. Nous n'avons trouvé aucune valeur pronostique associée à l'âge, la ménopause, la différenciation histologique. La différence de survie des malades ayant moins de 2000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> n'est pas significativement moins longue que celles des malades en ayant plus de 2000. Nous regrettons l'absence de données concernant l'amaigrissement et l'état général des malades qui interviennent certainement sur leur survie. Ces éléments sont nécessairement à prendre en compte dans des études ultérieures.

2. Trois facteurs nous apparaissent comme gouvernant actuellement le pronostic des cancers du sein en phase avancée. Ce sont :

. *L'INTERVALLE LIBRE* avec une valeur péjorative si la récurrence survient avant 18 mois et une meilleure espérance de vie si elle survient après 36 mois.

. *LE NOMBRE DE SITES ENVAHIS* : avec une espérance de vie qui diminue pratiquement de moitié quand le nombre de sites passe de 2 à 3.

. *LE TYPE DE SITES ENVAHIS* : avec la valeur très péjorative des métastases viscérales et en particulier du système nerveux central qui persiste encore à l'heure actuelle. Avec deux remarques tout de même : la valeur des métastases hépatiques se rapproche peut-être de celle des métastases pleuro-pulmonaires. Le bénéfice des récurrences locorégionales semble diminuer par rapport aux autres métastases et surtout par rapport aux localisations osseuses.

Ces éléments sont simples à collecter dans un bilan préthérapeutique de la phase avancée et peuvent facilement être notés avant la mise en route des traitements. Cela pourrait dans un deuxième temps, permettre d'effectuer des travaux prospectifs dans deux directions.

- Il serait important de donner à chacun des facteurs pronostiques une valeur chiffrée arbitraire dont la somme pourrait, comparée à une échelle fixe, donner une idée plus précise de l'espérance de vie de chaque malade en



particulier. Ce "score" n'a pu être élaboré dans cette étude du fait de la difficulté à donner une valeur précise aux différents facteurs, d'autant que les significations de chacun se chevauchent souvent.

- La deuxième direction est, elle aussi, très importante, elle concerne le jugement de l'efficacité des thérapeutiques.

Nous avons vu à plusieurs reprises qu'il ne nous avait pas été possible dans ce travail d'étudier l'efficacité de ces traitements. Or, il s'agit d'un élément capital pour les malades, et la réponse au traitement peut avoir une signification pronostique par elle-même. De nombreux points sont à préciser : l'action propre de chacun des moyens thérapeutiques, en premier lieu de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie, et surtout la valeur respective des associations thérapeutiques. Il faudrait savoir si l'efficacité est la même ou bien si une solution est meilleure lorsque ces associations sont réalisées d'emblée ou successivement.

Enfin, concernant les stratégies thérapeutiques à étudier, se pose le problème des études randomisées. Effectivement, de telles études ne peuvent pas toujours être entreprises, que ce soit pour des raisons d'éthique médicale ou pour des raisons plus pragmatiques. Cependant, des comparaisons doivent pouvoir être établies. Des travaux servant de point de repère doivent donc être conduits dans des conditions strictes pour permettre ces comparaisons de façon indiscutable.

4. Deux facteurs de valeur peut-être moindre au départ peuvent probablement intervenir secondairement dans le pronostic. Ce sont :

- Les *RECEPTEURS D'OESTROGENES* plus liés à la différenciation tumorale et à sa vitesse de croissance.

- Le *TAUX D'ANTIGENE CARCINO EMBRYONNAIRE* plus lié à l'extension tumorale, donc à l'évaluation de sa masse.

Ces deux facteurs méritent eux aussi des études plus complètes pour préciser leur rôle. Il sera important d'ajouter à la valeur des récepteurs d'oestrogènes celle des récepteurs de progestérone qui semblent déjà au moment de la phase initiale avoir une signification plus importante que les premiers. Il est fort probable que cette signification soit aussi nette en phase avancée. De plus, nous devrions pouvoir mettre en évidence des relations entre le type de sites envahis et la présence de récepteurs d'oestrogènes. Ces deux données seraient essentielles non seulement pour l'établissement du pronostic, mais aussi pour la prédiction de l'hormonodépendance des malades et donc pour l'indication des thérapeutiques à entreprendre.



Enfin, par rapport à l'antigène carcino embryonnaire, outre la valeur pronostique de cet élément, il sera important de déterminer pour un même malade l'évolution de son taux sérique au cours de la phase métastatique, par des dosages systématiques. Il serait fondamental de suivre ses variations au cours des traitements, c'est-à-dire : Déterminer si cet antigène carcino embryonnaire peut être utilisé comme un marqueur de l'efficacité thérapeutique.

Par les différentes suggestions de cette conclusion, nous avons voulu souligner que ce travail ne représente qu'une mise au point avec les défaut d'une étude rétrospective, mais pourrait constituer un point de départ à d'autres études, prospectives cette fois, dans des conditions plus strictes, sur des données mieux définies, avec des objectifs plus ponctuels.



C O N C L U S I O N S

G É N É R A L E S



## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A partir des dossiers de 1354 malades, vus dans la période couvrant 1974, 1975 et 1976, nous avons pu étudier 310 femmes traitées au Centre Léon Bérard pour un ADENOCARCINOME MAMMAIRE en phase avancée.

Nous nous sommes servis de fiches standardisées, permettant un traitement informatique des renseignements recueillis sur :

- la chronologie de l'évolution du cancer du sein,
- le type de l'atteinte métastatique,
- les facteurs biologiques pouvant être témoins de modalités évolutives (statuts ménopausique, récepteurs d'oestrogène, antigène carcino-embryonnaire, lymphocytes périphériques),
- les différents traitements opposés.

A la fin de la période de suivi, allant de 3 ans et 4 mois minimum jusqu'à plus de 7 ans, plus des trois quart des malades sont décédées et leur évolution est connue dans son ensemble. Nous avons retrouvé les notions classiques quant à la fréquence respective des métastases, leur évolution et leur signification :

- tropisme particulier des cellules malignes mammaires pour la peau et les os avec prépondérance des récides cutanées, ganglionnaires et des métastases osseuses, atteinte moins fréquente des poumons, du foie et, plus rare encore, du système nerveux central;

- caractère ubiquitaire puisque l'envahissement, souvent pluri-focal dès le début, s'accroît au fur et à mesure de l'évolution, donnant au nombre de sites métastatiques une valeur propre;

- gravité considérable puisque, à partir de l'apparition de métastases, la moitié des malades sont décédées 22,5 mois après la mise en route d'une thérapeutique spécifique, quelles que soient les localisations. Ceci, malgré une grande variabilité : cette survie, en effet, s'échelonne de quelques jours à plus de 7 ans.

Les tentatives d'élaboration d'un pronostic sont difficiles car de nombreux facteurs entrent en ligne de compte et sont, très souvent, interpénétrés, ce qui rend délicate l'interprétation de l'analyse statistique. Nous avons pu remarquer, malgré tout, la valeur péjorative bien connue :

- de certaines localisations viscérales : système nerveux central surtout, mais aussi hépatique;



- d'un intervalle libre court.

De plus, chez ces malades, il semble que le nombre de sites atteints soit aussi un facteur important avec le chiffre critique de 3 sites.

Enfin, la valeur pronostique des récepteurs d'oestrogène en phase initiale est retrouvée en phase avancée mais pourrait être complétée par l'étude concomitante des récepteurs de progestérone.

Ces différents facteurs pourraient conduire à l'établissement d'un score à visée pronostique.

Le Président de la Thèse :  
(Nom et signature)

Professeur M. MAYER

*M. Mayer*

~~Paul GUYOT~~  
~~Docteur en Médecine~~  
~~Professeur A. FIKET~~

~~Le Doyen de l'UNSA Faculté Lyon Nord~~  
~~Docteur Y. MINAIRE~~  
~~Maître de Conférences agrégé~~

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 27 AOUT 1981

Pour le Président de l'Université Lyon I

Le Premier Vice Président de l'Université

Président du Comité de Coordination des

Etudes Médicales

Professeur R. MORNEIX





BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMS H.L., SPIRO R., GOLDSTEIN N. Metastases in carcinoma. Cancer, 1950, 3 : 74.
2. ALDERSON M.R., MALIN I., STRAUNTON M.D. The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. Br. J. Cancer, 1971, 25 : 646-656.
3. BEATSON G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. The Lancet, 1892, 2 : 104-162.
4. BEDWINEK J.M., LEE J., FINEBERG B., OCWIEZA M. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. Cancer, 1981, 47 : 2232-2235.
5. BERG J.W., ROBBINS G.F. Factors influencing short and long term survival of breast cancer patients. Surg. Gynecol. Obstet., 1966, 122 (6) : 1311-1316.
6. BLOOM H.J.G. Prognosis in carcinoma of the breast. Brit. J. Cancer, 1950a, 4 : 259.
7. BLOOM H.J.G. The value of histology on the prognosis and classification of breast cancer. Proc. Roy. Soc. Med., 1958, 51 : 122.
8. BLOOM H.J.G., RICHARDSON N.N., HARRIES E.J. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Brit. Med. J., 1962, 2 : 213-221. (JULY 28).
9. BLOOM H.J.G. The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer. A study of cases followed for five to twelve years. Brit. J. Cancer, 1965, 19 : 228-262.
10. BLOOM H.J.G. Survival of women with untreated breast cancer. Past and present. PROGNOSTIC FACTORS in BREAST CANCER. A.P.M. FORREST, P.B. KUNKLER. Eds Edinburgh and London E & S. Livingstone L.T.D., 1968.
11. BOASBERG P.D., WARNER N.E., HALL T.C., HELSPER J.T., DONOVAN A.J. Breast cancer : lack of prognostic value of adrenal pathology at adrenalectomy. Med. Pediatr. Oncol., 1977, 3 (1) : 1-7.



12. BORAH V., SHAH P.N., GHOSH S.N., SAMPAT M.B., JUSSAWALLA D.J. Further studies on the prognostic importance of Barr body frequency in human breast cancer : with discussion on its probable mechanism. J. Surg. Oncol., 1980, 131 : 1-7.
13. BULBROOK R.D. Prognostic value of steroid assays in human breast cancer. Advances in steroid biochemistry and pharmacology. BRIGGS M.H. Ed. Acad. Press. London, 1970 (Vol. 1).
14. BULL J.M., TORMEY D.C., LI S.H., CARBONE T.P., FALKSON G., BLOM J., PERLINE and SIMON R. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. Cancer, 1978, 41 : 1649-1657.
15. CABANNE et BONENFANT. Anatomie pathologique. MALOINE Ed., 1980.
16. CAMPOS J.L. Observation on the mortality from carcinoma of the breast. Brit. J. Radiol., 1972, 45 : 31-38.
17. CHU T.M., NEMOTO. T. Evaluation of CEA in human mammary carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 1973, 51 : 1119-1122.
18. COLON J., BOBIN J.Y. Cancer du sein controlatéral. Pathologie mammaire. K.H. HOLLMANN - J.M. VERLEY - SIMEP, 1979.
19. COOPER A.P. THE PRINCIPLES and PRACTICE of SURGERY. Vol. 1 - London : E. COX, 1836 : 333-335.
20. CROSS R.G., O'CONNOR M.H., HOLLAND P.D.J. Placental metastasis of a breast carcinoma. J. Obstet. Gynecol., 1951, 58 : 810.
21. CUTLER S.J., ASIRE A.J., TAYLOR S.G. Classification of patients with disseminated cancer of the breast. Cancer, 1969, 24 : 861-869.
22. CUTLER S.J., ASIRE A.J., TAYLOR S.G. An evaluation of ovarian status as a prognostic factor in disseminated cancer of the breast. Cancer, 1970, 26 : 938-943.
23. CUTLER S.J., BLACK M.M., MORT T. Furter observations on prognostic factors in cancer of the female breast. Cancer, 1969, 24 : 653-667.
24. CUTLER S.J., MYERS M.H., GREEN S.B. Trends in survival rates of patients with cancer. N. Engl. J. Med. 1975, 293 : 122-124.
25. DALAND E.M. Surg. Gynecol. Obstet., 1927, 44 : 264.



26. DARGENT M., MAYER M., POULAIN S. Le cancer du sein chez l'homme. Eléments du pronostic. Bull. Ass. Franç. Et. Cancer, 1959, 46 : 634.
27. DEGENSHEIN G.A., BLOOM N., TOBIN E. The value of progesterone receptor assays in the management of advanced breast cancer. Cancer, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2789-2793.
28. DEVITT J.E. MD, CM, MSc, FRCS. The enigmatic behavior of breast cancer. Cancer, 1971, 27 : 12-17.
29. DEWYS W.D., ALLEGRA J.C., SIMON R., LIPPMANN M.B. A proposed model for the prediction of response to endocrine therapy in breast cancer from the estrogen receptor status of one site and the number of metastatic sites. Cancer Res., 1980, 40 (7) : 2423-2427.
30. DI PIETRO S. An analysis of 800 breast cancer patients relapsed after radical mastectomy. Tumori, 1976, 62 : 99-111.
31. EDERER F., CUTLER S.J., GOLDENBERG I., ELSENBERG H. Causes of death among long-term survivors from breast cancer in Connecticut. J. Natl. Cancer Inst., 1963, 30 : 933-947.
32. ELWOOD J.M., COLDMAN A.J. Breast cancer prognosis and the sex of the patient's children. Cancer, 1981, 47 : 985-988.
33. FALKINBURG L.W., SAVRAN J. Adenocarcinoma of the umbilicus secondary to carcinoma of the breast. Am. J. Surg., 1954, 87 : 795.
34. FINK I., GARB J. Carcinoma of the tip of the tongue : a case of metastasis from a malignant tumor of the breast. Am. J. Surg., 1943, 62 : 138.
35. FISHER B., SLACK N., KATRYCH D., WOLMARK N. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol. Obstet., 1975, 140 : 528-534.
36. FISHER E.R., REDMOND C.K., LIU H., ROCKETTE H., FISHER B., SABP N. Correlation of ER and pathologic characteristics of invasive breast cancer. Cancer, 1980, 45 : 349-353.
37. FORBER J.E. Rep. Publ. Hlth. Med. Subj. Lond. 1931, n° 66.



38. FRANCHIMONT P., ZANGERLE P.F. Present and future clinical relevance of tumor markers. *Europ. J. Cancer*, 1977, 13 : 637-646.
39. FRANCOUAL M., NAMER M., MOLL J.L., MILANO G., BONET C., LALANNE C.M., KREBS B.P. CEA in breast cancer cytosol : relationship with oestradiol receptors and plasma CEA. Clinical application of CEA assay - edited by Krebs, Lalanne, Schneider - Excerpta Medica - International Congress Series 439.
40. FURMANSKI P., SAUNDERS D.E., BROOKS S.C., RICH M.A. The prognostic value of oestrogen receptor determinations in patients with primary breast cancer : an update. *Cancer*, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2794-2796.
41. GAPINSKI P.V., DONEGAN W.L. Estrogen receptors and breast cancer : prognostic and therapeutic implications. *Surgery*, 1980, 88 (3) : 386-393.
42. GARFINKEL L., CRAIG L., SEIDMAN H. An appraisal of left and right breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1959, 23 : 617.
43. GEORGE S.L., HOOGSTRAATEN B. Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, 60 (4) : 731-736.
44. GOLD P., FREEDMAN S.O. Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J. Exp. Med.*, 1965, 122 : 467-481.
45. GORINS A. Le cancer du sein - Flammarion Médecine : La gynécologie et l'obstétrique, 1978.
46. GREENWOOD M. Rep. Publ. Hlth Med. Subj. Lond. 1926, n° 33.
47. HAAGENSEN D.E. Diseases of the breast. W.B. SAUNDERS - Philadelphia, 1971 (2nd Edition).
48. HAAGENSEN D.E., KISTER S.I., VANDEVOORDE J.P., GATES J.B., SMART E.K., HANSEN H.J., WELLS S.A. Evaluation of CEA as a plasma monitor for human breast carcinoma. *Cancer*, 1978, 42 (3 Suppl.) : 1512-1519.
49. HALSTED W.V. The results of radical operation for the cure of carcinoma of the breast. *Trans. Am Surg. Ass.*, 1907, 25 : 61.
50. HANDLEY W.S. Cancer of the breast and its operative treatment. London, 1907.



51. HARNETT W.L. A statistical report on 2529 cases of cancer of the breast.  
Br. J. Cancer, 1948, 2 : 212.
52. HAYWARD J.L., CARBONE P.P., HEUSON J.C., KUMAOKA S., SEGALOFF A. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Br. J. Cancer, 1977, 35 : 292-298.
53. HENDERSON I.C., CANELLOS G.P. Cancer of the breast the past decade.  
N. Engl. J. Med. 1980, 302 (1) : 17-30 (first part).
54. HENDERSON I.C., CANELLOS G.P. Cancer of the breast the past decade.  
N. Engl. J. Med., 1980, 302 (2) : 78-90 (second part).
55. HENRY R., MERIADEC B., PICO J.L., SALARD J.L. Valeur de l'ACE dans le bilan et la surveillance du cancer du sein. Nouv. Presse Méd., 1976, 5 (19) : 1233-1238.
56. HERMANN J.B., ADAIR F.E. Unusual metastatic manifestations of breast carcinoma. III metastatic involvement of preauricular lymph nodes and parotid gland. A report of five cases. Ann. Surg., 1949, 129 : 137.
57. HEUSON J.C. Implications of adjuvant hormonal and cytotoxic chemotherapy.  
Acta Chir. Belg., 1980, 79 (2) : 89-93.
58. HORTOBAGYI G.N., SMITH T.L., LEGHA S.S., GEHAN E., BLUMENSCHIEIN G.R.  
M.D. Anderson H. and T. Institute - Houston. A simple model for predicting response to therapy of metastatic breast cancer patients. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 1981, 22 : C.410 (ASCO Abstracts).
59. HORTOBAGYI G.N., SMITH T.L., SWENERTON K.D., LEGHA S.S., BUZDAR A.U.,  
BLUMENSCHIEIN G.R., GUTTERMAN J.U., HERSH E.M. Prognostic value of prechemotherapy skin tests in patients with metastatic breast carcinoma. Cancer, 1981, 47 : 1369-1376.
60. HYMAN G.A. Anemia in malignant neoplastic disease. J. Chronic Dis., 1963, 16 : 645.
61. ISRAEL L., AGUILERA J. Histoire naturelle des cancers du sein. Rev. Franç. Endocr. Clin. , 1978, 19 (5) : 413-421.
62. JENSEN E.V. Historical perspective. Cancer, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2759-2761.



63. JENSEN E.V. Hormone dependency of breast cancer. *Cancer*, 1981, 47 : 2319-2326.
64. JENSEN E.V., JACOBSON H.J. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Rec. Progr. in Hormones Res. - Acad. Press New York*, 1962, 18 : 387.
65. JENSEN, SUZUKI, KAWASHI, STUMPF, JUNGBLUT, DESOMBRE. A two step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1968, 59 : 632-638.
66. JURET. Sex of first child as prognostic factor in breast cancer. *The Lancet*, 1978, 1 : 415-416.
67. KAPLAN E.L., MEIER P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 1958, 53 : 457-481.
68. KARAABALL, DALANAGAS, SOUHAM I R.L., O'HIGGINS N.J. Natural history and prognosis of recurrent breast cancer. *Br. Med. J.*, 1978, 2 (6139) 730-733.
69. KIANG D.T., FRENNING D.H., GOLDMAN A.I., ASCENSAO V.F., KENNEDY B.J. ER and response to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299 : 1330-1334.
70. KITAIN H. Zur Kenntnis der Häufigkeit und der Lokalisation von Krebstumoren mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Baus. *Virchows Arch. für path. Anat.*, 1922, 239 : 289.
71. LEGHA S.S., BUZDAR A.U., SMITH T.L., SWENERTON K.D., HORTOBAGYI G.N., BLUMENSCHEN G.R. Response to hormonal therapy as a prognostic factor for metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer*, 1980, 46 (3) : 438-445.
72. LENZ M., FREID J.K. Metastases to the skeleton, brain and spinal cord from cancer of the breast and the effect of radiotherapy. *Ann. Surg.*, 1931, 93 : 278.
73. LIPPMAN M.E., ALLEGRA J.C. Quantitative estrogen receptor analyses : the response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease free interval. *Cancer*, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2829-2834.
74. LOGERFO P., KRUPY J., HANSEN H.J. Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285 : 138-141.



75. Mac DIVITT, STEWART and BERG. Tumor of the breast. AFIP, Atlas of tumor pathology - 2 nd series - Armed forces fascicle 2, Institute of Pathology. WASHINGTON D.C., 1969.
76. Mac GUIRE W.L., HORWITZ K.B., ZAVA D.T., GAROLA R.E., CHAMNESS G.C. Hormones in breast cancer : update 1978. Metabolism, 1978, 27 (4) : 487-501.
77. Mac GUIRE W.L. An update on estrogen and progesterone receptors in prognosis for primary and advanced breast cancer. Hormones and Cancer - S. Jacobelli et al. Ed., Raven Press - New-York, 1980.
78. Mac KAY E.N., SELLERS A.H. Breast cancer at the Ontario cancer clinics - 1938-1956. Ontario Department of Health - CANADA.
79. MALAISE E.P., CHAUAUDRA N., CHARBIT A., TUBIANA M. Relationship between the growth rate of human metastases, survival and pathological type. Europ. J. Cancer, 1974, 10 : 451-459.
80. MANSFIELD C.M. Early breast cancer : its history and results of treatments. New-York - S. Karger, 1976.
81. MARTIN E.W., KIBBEY W.E., DI VECCHIA L., ANDERSON G., CATALANO P., MINTON J.P. Carcinoembryonic antigen - clinical and historical aspects. Cancer, 1976, 37 : 62-81.
82. MEYER J.S., HIXON B. Advanced stage and early relapse of breast carcinomas associated with high thymidine labeling indices. Cancer Res., 1979, 39 (10) : 4042-4047.
83. MOURIQUAND J., BODIN J.P., SAGE J.C., EGAL, BOULARD V., PERALTA J.L., BOUCHET Y. Cytopronostic préthérapeutique du cancer du sein. 192 observations. Nouv. Presse Méd., 1979, 8 (36) : 2877-2880.
84. MYERS M.H., AXTELL L.M., ZELEN M. The use of prognostic factors in predicting survival for breast cancer patients. J. Chronic Dis., 1966, 19 : 923-933.
85. NAMER J.L., BOUBLIL ABBES. Prognostic factors in metastased breast cancer. Congrès - Centre Antoine Lacassagne - Nice - 6-8/12/80.
86. JONES S.E., NASH C.H., DAVIS S.L., MOON T.E. Prediction of outcome in advanced breast cancer treated with adria-cyclophosphamide combination chemotherapy, Cancer, 1980, 46 : 2380-2388.



87. NATHANSON I.T., WELCH C.F. Am. J. Cancer, 1936, 28 : 40.
88. NOEL P., GERARD J.P., MAYER M., BAILLY C., BLONDET R., ROBIN J.Y., COLON J., DEGLISE P. A new topographic approach to the spread of breast cancer. The grid method. Cancer, 1977, 40 : 924-927.
89. PAPATESTAS A.E., LESNICK G.J., GENKINS G., AUFSES A.H. The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast cancer. Cancer, 1976, 37 : 164-168.
90. PARIDAENS R., SYLVESTER R.J., FERRAZI E., LEGROS N., LECLERCQ G., HEUSON J.C. Clinical significance of the quantitative assessment of estrogen receptors in advanced breast cancer. Cancer, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2889-2895.
91. PATERSON A.H.G., SZAFRAN O., CORNISH F., LEES A.W., HANSON J. - Cross Cancer Inst. and Univ. of Alberta - Edmonton - Canada. Survival in metastatic breast cancer and its implication for management strategies. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 1981, 22 : C.403 (ASCO Abstracts).
92. PHILIPPE E., LEGAL Y. Growth of seventy-eight recurrent mammary cancers : quantitative study. Cancer, 1968, 21 : 461-467.
93. PHILLIPS A.J. Br. J. Cancer, 1959, 13 : 20.
94. PICHON M.F., PALLUD C., BRUNET M., MILGROM E. Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. Cancer Res., 1980, 40 (9) : 3357-3360.
95. POUILLART P., SCHWARZENBERG L., PALANGIE T., BELPOMME D., MATHE G. Combinaison chimiothérapique dans le traitement du cancer du sein polymétastatique. Comparaison de 2 méthodes d'administration séquentielle de drogues. Rôle de l'ADR. Nouv. Presse Méd., 1976, 5 : 2145-2150.
96. RATZKOWSKI M.D., HOCHMAN A. Survival of patients with "recurrent" or inoperable carcinoma of the breast with special consideration of the effect of hormonal treatment - 338 cases. Cancer, 1961, 14 : 300-307.
97. REYNOSO G., CHU T.M., HOLYORE D., COHEN E., NEMOTO T., WHANG J.J., CHUANG J., GUINAN P., MURPHY G.P. Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. J.A.M.A., 1972, 220 : 361-365.



98. ROCHMAN H., CONNIF E., DESOMBRE E., BLOUGH R. Breast cancer cytosol CEA and ER activity. Clinical application of CEA assay - edited by Krebs, Lalanne, Schneider - Excerpta Medica - International Congress Series 439.
99. RYAN A.J., GRISWOLD M.H., ALLEN E.P., KATZENSTEIN R., GREENBERG R., KEOGH J., WILDER C. Breast cancer in Connecticut - 1935/1953. Study of 8396 proved cases. J.A.M.A., 1958, 167 : 298-307.
100. SAEZ S., MARTIN P.M., CHOUVET C. Estradiol and progesterone receptor in human breast adenocarcinoma in relation to plasma estrogen and progesterone levels. Cancer Res., 1978, 38 : 3468-3473.
101. SAEZ S., CHOUVET C., ISRAEL N., CHEIX F., MAYER M. Signification et intérêt de l'étude des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires humaines. Sénologia, 1980, 5 (2) : 155-161.
102. SAMAAAN N.A., BUZDA A.U., ALDINGER K.A., SCHULTZ P.N., YANG K.P., ROMSDAHL M.R., MARTIN R. Estrogen receptor. A prognostic factor in breast cancer, Cancer, 1981, 47 : 554-560.
103. SAPHIR O., PARKER M.L. Metastasis of primary carcinoma of the breast with special reference to spleen, adrenal glands and ovaries. Arch. Surg., 1941, 42 : 1003.
104. SASAKI G.H., LEUNG B.S., FLETCHER W.S. LevoDopa test and estrogen receptor assay in prognosticating responses of patients with advanced cancer of the breast to endocrine therapy. Ann. Surg., 1976, 183 (4) : 392-396.
105. SHIMKIN M.B., LUCIA E.L., LOW-BEER B.V.A., BELL H.G. Recurrent cancer of the breast. Analysis of frequency, distribution and mortality at the University of California hospital, 1918 to 1947, inclusive. Cancer, 1954, 7 : 29-46.
106. SCHWARTZ. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion Médecine Sciences. 3ème édition 1969.
107. SCHWARTZ. FLAMANT. LELLOUCH. L'essai thérapeutique chez l'homme. Flammarion Médecine Sciences. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. 2ème édition 1981.
108. SCHWARTZ G.F., ZEOK J.V. Carcinoma of the breast in young women. Am. J. Surg., 1976, 131 (5) : 570-574.



109. SINGHAKOWINTA A., SAUNDERS D.E., BROOKS S.C., SAMAL B. VAITKEVICIUS V.K.  
Clinical application of estrogen receptor in breast cancer. *Cancer*, 1980,  
46 (12 Suppl.) : 2932-2938.
110. SMITH J.F. Prognostic value of CEA in patients with breast cancer. *South  
Med. J.*, 1977, 70 (6) : 722-724.
111. SOHRABI A., SANDOZ J., SPRATT J.S., POLK H.C. Recurrence of breast cancer.  
Obesity, tumor size and axillary lymph node metastases. *J.A.M.A.*, 1980,  
244 (3) : 264-265.
112. STALEY C.J. Skeletal metastases in cancer of the breast. *Surg. Gynecol.  
Obstet.*, 1956, 102 : 683.
113. STEWARD A.M., NIXON D.W., ZAMCHECK N. CEA in breast cancer patients : serum  
levels and disease progress. *Cancer*, 1974, 33 : 1246-1252.
114. STRAUS M.J., MORAN R.E. The cell cycle kinetics of human breast cancer.  
*Cancer*, 1980, 46 (12) : 2634-2639.
115. SUTTON M. Late recurrence of carcinoma of the breast. *Br. Med. J.*, 1960,  
(5206): 1132.
116. SWENERTON K.D., LEGHA S.S., SMITH T., HORTOBAGYI G.N., GEHAN E.A., YAP  
H.J., GUTTERMAN J.U., BLUMENSCHIEIN G.R. Prognostic factors in metastatic  
breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res.*, 1979,  
39 : 1552-1562.
117. TAYLOR S.G., POCOCK S.J., SHNIDER B.I. Clinical studies of 5-FU and Pre-  
marin in the treatment of breast cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1975, 1 :  
113-121.
118. THOMSON D.M.P., KRUEY J., FREEDMAN S.O., GOLD P. The radioimmune assay  
of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969, 64 : 161-167.
119. TORMEY D.C., WAALKES T.P., AHMANN O., GEHRKE C.W., ZUMWATT R.W., SNYDER J.,  
HANSEN H. Biological markers in breast carcinoma. Incidence of abnormalities  
of CEA, HCG, three polyamines and three urinar nucleosides.  
*Cancer*, 1975, 35 : 1905.



120. TUBIANA M., CHAUVEL P., RENAUD A., MALAISE E.P. Vitesse de croissance et histoire naturelle du cancer du sein. Bull. Cancer, 1975, 62 (4) : 341-358.
121. TUBIANA M., PEJOVIC M.J., RENAUD A., CONTESSO G., CHAUDAUDRA N., GIOANNI J., MALAISE E.P. Kinetic parameters and the course of the disease in breast cancer. Cancer, 1981, 47 : 937-943.
122. VALAGUSSA P., BRAMBILLA C., BONADONNA G. Advanced breast cancer : are the traditional stratification parameters still of value when patients are treated with combination of chemotherapy ? Eur. J. Cancer, 1979, 15 (4) : 565-571.
123. Van DYK J.J., FALKSON G. Extended survival and remission rates in metastatic breast cancer. Cancer, 1971, 27 (2) : 300-303.
124. WADE P. Br. J. Radiol., 1946, 19 : 272.
125. WALLGREN A., SILFVERSWÄRD C., HULTBORN A. Carcinoma of the breast in women under 30 years of age : a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry - 1958/1968. Cancer, 1977, 40 (2) : 916-923.
126. WALTHER H.E. Krebsmetastasen. Basel - Schwabe, 1948.
127. WARREN S., WITHAM E.M. Studies on tumor metastasis. 2, The distribution of metastases in cancer of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1933, 57 : 81.
128. WOOLNER L.B., KEATING F.R., BLACK B.M. Primary hyperparathyroidism and metastatic breast carcinoma. Cancer, 1958, 11 : 975.
129. YAP H.Y., TASHIMA C.K., BLUMENSCHNEIN G.R., ECKLES N.E. Male breast cancer : a natural history study. Cancer, 1979, 44 : 748-754.
130. YOUNG P.C., EHRLICH C.E., EINHORN L.H. Relationship between steroid receptors and response to endocrine therapy and cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. Cancer, 1980, 46 (12 Suppl.) : 2961-2963.
131. ZELEN M.A hypothesis for the natural time history of breast cancer. Cancer Res., 1968, 28 : 207-216.



132. ZIMM S., WAMPLER G.L., STABLEIN D., HAZRA T., YOUNG H.F. Intracerebral metastases in solid-tumor patients. Natural history and results of treatment. Cancer, 1981, 48 : 384-394.



TABLE DES MATIERES

|                                                            | Page |
|------------------------------------------------------------|------|
| INTRODUCTION .....                                         | 4    |
| MATERIEL ET MEDHOTE .....                                  | 7    |
| - Les critères d'entrée                                    |      |
| - Les malades                                              |      |
| - La fiche de recueil des informations                     |      |
| - Les critères d'envahissement des sites                   |      |
| - La méthode statistique                                   |      |
| PREMIERE PARTIE : LA DESCRIPTION DE LA PHASE AVANCEE ..... | 21   |
| INTRODUCTION .....                                         | 22   |
| LES MALADES .....                                          | 23   |
| I. Les malades                                             |      |
| II. L'âge                                                  |      |
| III. Le cancer initial                                     |      |
| LES METASTASES :                                           |      |
| I. Les métastases viscérales .....                         | 27   |
| 1. Les métastases hépatiques                               |      |
| 2. Les métastases intrathoraciques                         |      |
| 3. Les métastases du système nerveux central               |      |
| 4. Les métastases abdominales                              |      |
| II. Les métastases osseuses .....                          | 31   |
| III. Les récurrences locorégionales .....                  | 33   |
| 1. Les récurrences tumorales                               |      |
| 2. Les récurrences cutanées                                |      |
| 3. Les récurrences ganglionnaires                          |      |
| IV. Les atteintes du sein contralatéral .....              | 36   |
| LA DISSEMINATION METASTATIQUE :                            |      |
| I. Les associations métastatiques .....                    | 37   |
| II. Le nombre de sites métastatiques .....                 | 39   |



## LE CONTEXTE METASTATIQUE :

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| I. Les facteurs liés à l'hôte .....               | 42 |
| A. Le status ménopausique                         |    |
| B. Les lymphocytes périphériques                  |    |
| II. Les facteurs liés à la tumeur .....           | 44 |
| A. L'histologie                                   |    |
| B. L'antigène carcino embryonnaire                |    |
| C. Les récepteurs d'oestrogènes                   |    |
| III. Le traitement de la phase métastatique ..... | 51 |

## L'EVOLUTION :

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| I. Le délai de consultation .....         | 53 |
| II. L'intervalle libre .....              | 55 |
| III. L'évolution globale .....            | 57 |
| IV. La survie en phase métastatique ..... | 60 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| CONCLUSIONS ..... | 61 |
|-------------------|----|

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| DEUXIEME PARTIE : LES FACTEURS PRONOSTIQUES ..... | 63 |
|---------------------------------------------------|----|

## LES DIFFERENTS FACTEURS PRONOSTIQUES :

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Les facteurs liés à la tumeur .....                                       | 65 |
| A. La vitesse de croissance tumorale                                         |    |
| B. L'évaluation de la masse tumorale                                         |    |
| C. Les caractéristiques biologiques de la tumeur et sa différenciation ..... |    |
| 1. La différenciation histologique                                           |    |
| 2. Les récepteurs d'oestrogène                                               |    |
| 3. L'antigène carcino embryonnaire                                           |    |
| D. Les sites métastatiques                                                   |    |
| II. Le contexte tumoral .....                                                | 69 |
| A. L'âge                                                                     |    |
| B. La ménopause                                                              |    |
| C. Les réactions immunitaires de l'hôte                                      |    |
| D. Les thérapeutiques utilisées                                              |    |
| III. Les autres facteurs pronostiques .....                                  | 71 |

## FACTEURS PRONOSTIQUES UTILISES DANS NOTRE ETUDE ET RESULTATS :

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| I. Le contexte métastatique ..... | 72 |
|-----------------------------------|----|



|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| A. L'âge                                |    |
| B. La ménopause                         |    |
| C. Les lymphocytes périphériques        |    |
| D. Le problème des thérapeutiques       |    |
| II. Les facteurs liés à la tumeur ..... | 78 |
| A. La différenciation histologique      |    |
| B. Les récepteurs d'oestrogènes         |    |
| C. L'antigène carcino embryonnaire      |    |
| D. L'intervalle libre                   |    |
| E. Le type de site métastatique         |    |
| F. Le nombre de sites envahis           |    |
| CONCLUSIONS .....                       | 86 |
| CONCLUSIONS GENERALES .....             | 89 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                     | 92 |









